Nicht f. d. Austausch

AUS DER PSYCHIATRISCHEN UND NERVENKLINIK DER CHARITE ZU BERLIN
DIREKTOR: GEH. RAT PROFESSOR DR. K. BONHOEFFER

DIE HEREDITÄRE ATAXIE

EINE ERBBIOLOGISCHE STUDIE
(1. MITTEILUNG)

◇

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

VORGELEGT VON
ERHARD LUX
AUS BERLIN

TAG DER PROMOTION: 1. SEPTEMBER 1937

DRUCK: R. WAGNER, WEIMAR
1937

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Siebeck

Referent: Professor Dr. phil. et med. R. Thiele

Korreferent: Geheimrat Professor Dr. K. Bonhoeffer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Erschienen in Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie Bd. 96 (1937)

Die Erbpathologie des Nervensystems stand lange Zeit unter dem hemmenden Einfluß der Lehre *Jendrássiks* von der einheitlichen „Heredodegeneration". Durch die Beobachtung von Nervenkrankheiten, die in keine der bis dahin abgegrenzten Krankheitsbilder hineinpaßten und die als „Übergangsformen" zwischen den alten Typen imponierten, ließ *Jendrássik* sich verleiten, alle Grenzen abzulehnen und die erblichen Nervenkrankheiten aus einem gemeinsamen Stamme herzuleiten. Er hat dabei den Irrtum begangen, aus dem gleichen oder ähnlichen Erscheinungsbild einer Krankheit auf die Gleichheit der erblichen Grundlage zu folgern. Die Ergebnisse der experimentellen Genetik, die sich für die menschliche Erbbiologie immer fruchtbarer auswirken, haben auch die Unhaltbarkeit dieser *Jendrássik*schen Lehre erwiesen. Polymerie, multiple Allelie, Faktorenkoppelung und Polyphänie, das sind Begriffe der modernen Vererbungslehre, die in zahllosen tierischen und pflanzlichen Züchtungsexperimenten erprobt und bestätigt wurden. Sie sind also Tatsachen und keine Hypothesen, so daß auch die menschliche Erbforschung mit ähnlichen Verhältnissen rechnen darf, worauf *E. Fischer, F. Lenz,* Frhr. *v. Verschuer, G. Just, N. W. Timoféeff-Ressowsky, F. Curtius, W. Weitz* u. a. wiederholt hingewiesen haben. Diese Forscher haben aber stets die Schwierigkeiten hervorgehoben, die sich dem Nachweis derartig komplizierter Vererbungsmechanismen beim Menschen entgegenstellen und ihn zum Teil unmöglich machen. Daher ist es erklärlich, daß bisher nur in wenigen Fällen multiple Allelie beim Menschen, um nur ein Beispiel herauszugreifen, mit Sicherheit

festgestellt werden konnte, so bezüglich der Vererbung der Blutgruppen und des normalen und gestörten Farbensinnes.

Die Klassifikation von Krankheiten, die ja nur eine besondere Form von Variationen sind (*O. Vogt, Timoféeff-Ressowsky*), kann nur unter Berücksichtigung der Ergebnisse der experimentellen Variationslehre einwandfrei gelingen. Die Genetik der am meisten durchforschten Versuchsobjekte, der Drosophila und des Antirrhinum, hat uns gezeigt, daß es gleiche oder fast gleiche äußere Merkmale gibt, die von einer Reihe verschiedener Gene hervorgerufen werden, und die man daher als „heterogene Phäne" (*Timoféeff*) bezeichnet. *Timoféeff, Jollos* u. a. konnten aber noch weiter zeigen, daß derartige heterogene Gruppen nicht nur erblich verschiedene Fälle umfassen, sondern auch Fälle, in denen das gleiche Erscheinungsbild als nicht erbliches Merkmal auftritt. Das gleiche beobachtete man auch in der Neuropathologie. *C.* u. *O. Vogt* haben auf den Status marmoratus hingewiesen, der in manchen Fällen erblich bedingt ist, in anderen nur auf dem Boden einer erblichen Prädisposition durch beliebige Schädigungen des Nervensystems entsteht und schließlich auch ohne eine Prädisposition durch eine äußere Einwirkung allein hervorgerufen werden kann. Solche scheinbaren „Krankheitseinheiten" haben *C.* u. *O. Vogt* als eine „idiosomatische Krankheitsgruppe" bezeichnet. Auch *B. Ostertag* hat erst kürzlich an Hand eines einschlägigen Materials dazu gemahnt, nicht jede Syringomyelie und nicht jede Spina bifida als Ausdruck eines Erbleidens anzusehen.

Aber ebensowenig, wie man aus dem gleichen Phänotyp auf identische pathogene Erbeinheiten schließen darf, kann man andererseits aus einer klinischen Verschiedenheit auf genetisch differente Typen folgern. Jeder Erbfaktor besitzt ja eine bestimmte Reaktionsbreite, so daß je nach den äußeren und inneren Umweltbedingungen verschiedene Phänotypen entstehen können. Dabei handelt es sich nicht immer nur um quantitative Verschiedenheiten wie etwa bei den Zwerg- und Kümmerformen der Standortsvarietäten oder bei den „formes frustes" und „Mikroheredodegenerationen" („Rudimentär- oder Abortivformen") der menschlichen Erbbiologie, sondern es können qualitative Unterschiede dadurch hervorgerufen werden, daß ein erblicher degenerativer Prozeß von *einem* Kerngebiet des ZNS. auf ein benachbartes übergreift. *C.* u. *O. Vogt* wiesen in diesem Zusammenhang hin auf das gegensätzliche klinische Verhalten, je nachdem das Striatum allein (Steigerung der unwillkürlichen Bewegungen) oder das benachbarte

Pallidum mit erkrankt ist (Herabsetzung der Motilität infolge Versteifung).

Die Phänomene und die Ursachen der variablen Genmanifestierung hat *Timoféeff-Ressowsky* in grundlegenden Untersuchungen aufzeigen können. Während die *Penetranz* eines Gens die Häufigkeit angibt, mit der das betreffende Merkmal zur Manifestierung gelangt, bezeichnet die *Expressivität* den Grad der Merkmalsausprägung. Unter *Spezifität* schließlich versteht man die typische Lokalisation und den besonderen Charakter des Merkmals. Diese Grundeigenschaften der Gene, die vom „genotypischen Milieu" und von äußeren Umweltbedingungen (Peristase) abhängig sind, finden auch in der menschlichen Erbforschung immer mehr Beachtung (*O. Vogt, E. Fischer, F. Lenz*, Frhr. *v. Verschuer, Curtius, Patzig, Boeters, Schinz* und *Buschke* u. a.).

Eine andere Ursache der klinischen Verschiedenheit bei gleichem Genotyp wird durch Erbfaktoren bedingt, die nicht nur *ein* Merkmal beeinflussen, sondern sich gleichzeitig oder nacheinander an mehreren Merkmalen und Eigenschaften auswirken. Diese Erbeinheiten bezeichnet man mit *L. Plate* als pleiotrope oder nach dem Vorschlag von *Siemens* als polyphäne Gene. Durch Einwirkungen der äußeren Umwelt oder auch von Nebengenen („genotypische Umwelt") kann die eine oder andere Teilwirkung eines solchen pleiotropen Gens an der Manifestation gehemmt werden, so daß ein und derselbe Erbfaktor verschiedene Phänotypen hervorruft. Ein Beispiel aus der menschlichen Erbpathologie bietet hierfür vielleicht die tuberöse Sklerose. Das ganze Syndrom, Epilepsie, Schwachsinn, Geschwülste des Herzens und der Nieren und das Adenoma sebaceum *Pringle* kann bei einem Kranken vorhanden sein, oder es können auch nur Teile davon zur Manifestation gelangen (*Kufs*). Ein anderes Beispiel stellt die Wilsonsche Krankheit (Degeneratio hepato-lenticularis) dar (*Kehrer, Bielschowsky* und *Hallervorden, O. Vogt*). Nach einer anderen Anschauung sind allerdings die Gehirnveränderungen bei der Wilsonschen Krankheit der primären Lebererkrankung untergeordnet (*Spielmeyer*). Die Ursache dieser Pleiotropie sieht *Plate* in der „epigenetischen Abhängigkeit" jedes Gens von einem bestimmten adäquaten Zustand des Cytoplasma, in dem sich das Gen auswirkt.

Die bisher angeführten erbbiologischen Phänomene und andere, auf die erst weiter unten eingegangen wird, müssen für die menschliche Erbforschung ausgewertet werden. Wenn auch die

Arbeit noch in den Anfängen steckt, so läßt sich doch heute schon erkennen, daß, wie *Lenz* sagt, im Lichte der kritischen Genetik sich der Nebel einer einheitlichen „Heredodegeneration" zusehends auflöst.

In der Geschichte der erblichen Ataxie ist der Widerstreit der Meinungen, ob es sich um *eine* Krankheitseinheit handelt, oder ob man mehrere Biotypen, heterogene Phäne, annehmen muß, noch immer nicht verstummt. Die klinische und pathologisch-anatomische Betrachtungsweise allein konnten keine Klärung bringen. Erst ihre Zusammenfassung unter erbbiologischen Gesichtspunkten läßt eine Entscheidung erwarten (*Lenz, Schob, Pette, Kalinowski* u. a.). In der vorliegenden Arbeit soll dieser Versuch unternommen werden.

Die Klinik der hereditären Ataxie hat durch *P. Mollaret* 1929 in einer sehr bedeutenden Monographie und in einigen ergänzenden Veröffentlichungen der folgenden Jahre eine umfassende Darstellung gefunden. Über ihre Histopathologie unterrichtet die umfangreiche Studie von *Estable* (1931). Daher werden wir auf die Symptomatologie und Anatomie nur eingehen, soweit es sich um strittige Fragen handelt und im Rahmen einer erbbiologischen Untersuchung erforderlich ist.

Um ein möglichst großes Material zu gewinnen, bearbeiteten wir außer 25 bisher nicht veröffentlichten Fällen der Universitätsnervenklinik der Charité und 10 Fällen aus anderen Kliniken die gesamte deutsche, englische und französische Literatur, soweit sie zugänglich war. Von deutschen Arbeiten dürften nur ganz wenige übersehen worden sein. Einem so gewonnenen Material haften Mängel an, auf die mit Recht wiederholt hingewiesen worden ist: erstens ist es nicht „homogen", und zweitens stellt es teilweise eine Auslese nach „interessanten Fällen" dar. Da wir aber das ganze erbliche ataktische Syndrom und nicht nur einen Biotyp, etwa die Friedreichsche Form desselben, ins Auge fassen wollen, scheidet der erste Einwand für uns aus. Eine solche vorläufige Vereinigung aller identischen Phänotypen und erst darauf folgende Zerlegung dieser Gruppe in genetisch differente Unterabteilungen hat sich, worauf *C. Vogt* hinweist, in der botanisch-zoologischen Genetik immer wieder bewährt. Der zweite Einwand gegen unser Material bleibt dagegen voll und ganz bestehen, und wir fanden ihn besonders in der Literatur der letzten 20—30 Jahre bestätigt. In den ersten Jahrzehnten nach Erkennen einer neuen Krankheit werden möglichst alle beobachteten Fälle publiziert (vgl. z. B.

heute die Cushingsche Krankheit [basophiles Adenom]). Nach und nach schenkt man aber jenen Fällen mehr Beachtung, die von dem ursprünglich aufgestellten Krankheitsbild abweichen, so daß aus den Publikationen der Eindruck erwächst, die atypischen Fälle seien überhaupt häufiger als die sog. Schulfälle. Dabei geschieht es nicht selten, daß beabsichtigt oder aus Unkenntnis der Literatur ein und derselbe Krankheitsfall wegen seiner besonderen Note wiederholt veröffentlicht wird (z. B. Kombination von hereditärer Ataxie mit Muskeldystrophie publiziert von *Bäumlin* [1901], *Bing* [1905], *Werthemann* [1927] und *Kowalski* [1935], oder Friedreichsche Ataxie kombiniert mit Diabetes mellitus veröffentlicht von *H. Maintz* [1930] und von *Curtius, Störring* u. *Schönberg* [1935]. Die Zahl solcher Beispiele ließe sich noch vermehren).

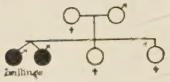
Trotz dieser methodischen Bedenken gegen unser Material haben wir die Arbeit durchgeführt. Die hereditäre Ataxie gehört ja zu den seltensten organischen Nervenkrankheiten, so daß es aussichtslos erschien, ein genügend großes und zugleich repräsentatives Material zu gewinnen, wie man es für die Epilepsie, die multiple Sklerose und die Schizophrenie u. a. sammeln kann. Außerdem wird es sich zeigen, daß auch ein solches Material bestimmte Schlüsse zu ziehen gestattet.

Die Variabilität einer Erbkrankheit wird schon innerhalb kranker Geschwisterschaften beobachtet, sie tritt aber besonders deutlich in Erscheinung, wenn man verschiedene kranke Familien miteinander vergleicht. In dem einen Fall sprechen wir von *intra*familiärer, im anderen von *inter*familiärer Variabilität. Während die Ursachen der intrafamiliären Verschiedenheit in der äußeren und der genotypischen Umwelt zu suchen sind, kommt bei der interfamiliären Variabilität noch hinzu, daß es sich um verschiedene Biotypen, um heterogene Phäne handeln kann, mit denen die menschliche Erbbiologie in großem Umfange wird rechnen müssen.

Bei der Erforschung der Variationserscheinungen nimmt in der menschlichen Erblehre die Zwillingsmethode eine hervorragende Stelle ein. Verschiedenheiten bei eineiigen Zwillingen (EZ) sind ja allein durch die äußere Umwelt bedingt, da das genotypische Milieu bei beiden Paarlingen völlig gleich ist. Die Seltenheit der hereditären Ataxie bedingt es, daß wir nur über Zwillingskasuistik verfügen, deren Mängel gegenüber einer lückenlosen, repräsentativen Zwillingsserie bekannt sind (*Luxenburger, v. Verschuer* u. a.). *Thums* hat erst kürzlich wieder darauf hingewiesen, zu welchen

falschen Schlußfolgerungen eine Zwillingskasuistik verleiten kann. Immerhin gesteht *Luxenburger* der Kasuistik die Mitarbeit zu „an der rein qualitativen Trennung der erblichen von den nichterblichen Faktoren, an dem Nachweis der Tatsachen der Paravariabilität eines Merkmals". Auch „die Frage des sogenannten auslösenden Momentes vermag an Hand einer geeigneten und gut durchgeabeiteten Kasuistik ventiliert zu werden, die Rolle äußerer Schädigungen, anderer Erkrankungen, körperlicher und psychischer Traumata läßt sich feststellen". Unter Beachtung der Grenzen, die uns durch das Material gezogen sind, wollen wir unsere Zwillingszusammenstellung ausführlicher mitteilen, weil die einzelnen Befunde in der deutschen Literatur bisher nicht vermerkt worden sind.

Wir fanden Veröffentlichungen über 13 Zwillinge, die an einer Form der hereditären Ataxie leiden. Die Angaben, die ihre Sonderung in EZ und ZZ ermöglichen, seien der Wichtigkeit wegen vorausgeschickt.

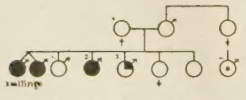


Stammbaum 1 (*Bouchaud*).

1. † 6 Mon. alt an Enteritis.

Bouchaud (Stammb. 1) beobachtete Friedreichsche Krankheit bei Zwillingsbrüdern. Über ihre Ähnlichkeit schreibt der Autor: „Die Zwillinge ähneln sich körperlich und in ihrem Charakter sehr. Sie sind lustig und vergnügt, und stets haben sie eine lachende Miene. Sie sind groß und gut entwickelt, ihre Gesundheit scheint ausgezeichnet zu sein." „Was an diesen beiden Beobachtungen überrascht, ist die Ähnlichkeit in allen Punkten. Sie ähneln sich so, daß man sie *verwechseln* kann; sie haben denselben Charakter, sie haben in ihrer Jugend die gleichen Krankheiten durchgemacht. Die Krankheit, an der sie jetzt leiden, hat im selben Alter begonnen, sie zeigt die gleichen Symptome und sie hat dieselbe Entwicklung genommen" (Einzelheiten später). Aus dieser Beschreibung kann man mit großer Wahrscheinlichkeit folgern, daß es sich um eineiige Zwillinge handelt.

Stammbaum 2 (*Hess-Hiller-Shermann*).



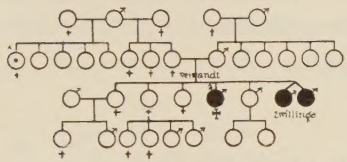
1. Gesund.

2. Ungeschicklichkeit in den Händen und Füßen allmählich entwickelt. Nyst. u. Ataxie +; Reflexe noch vorhanden.

3. Nur Nystagmus.

4. Buckelig, stolpert und unsicher beim Gehen, manchmal schüttelt es ihn, und er fällt dann zu Boden.

Heß veröffentlichte 1922 ein Zwillingsbrüderpaar (Stammb. 2) mit Friedreichscher Ataxie, über das später noch einmal *Hiller* (1928) und *Shermann* (1934) berichtet haben. In der Arbeit von *Hess* finden sich kaum Angaben, aus denen man sich ein Urteil über die Eiigkeit bilden könnte. Der Autor hat aber auf eine Anfrage ergänzend mitgeteilt: „Aus der Ähnlichkeit ihrer Erscheinung, sowohl ihrer Gesichtszüge als auch ihrer allgemeinen Erscheinung schließe ich, daß unsere Jungen eineiig sind" (Brief vom 2. II. 1934).



Stammbaum 3
(*Mollaret*, Fall 9 u. 10).
Verwandtenehe — Geschwisterkinder.
1. Mit 6 Mon. erblindet, chron. Chorea, Demenz.
2. Friedreich, † 23 J. an Grippe.

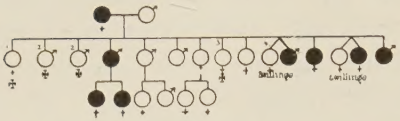
Mollaret hat in seiner oben erwähnten Monographie 1929 sehr ausführlich über ein Zwillingsbrüderpaar mit Friedreichscher Krankheit (Stammb. 3) berichtet, das auch bei *O. Crouzon* (1929) Erwähnung findet. Über die Ähnlichkeit schreibt *Crouzon*: „Sie haben eine derartige physische Ähnlichkeit, daß man sie oft *verwechselt*, und wir sehen, daß auch die pathologische Ähnlichkeit so ausgesprochen ist." Wenn man auch schon aus der Arbeit von *Mollaret* den Eindruck gewinnt, daß es sich um eineiige Zwillinge handelt, so hat *Mollaret* durch wiederholte briefliche Mitteilungen diese Diagnose der Eineiigkeit noch erhärtet. „Die Zwillinge Fall 9 und 10 sind ohne Zweifel eineiig, aber die einzige Gewißheit, die durch Untersuchung der Plazenta gewonnen werden kann, fehlt" (Brief vom 12. VIII. 1933). (Wir lehnen die Diagnose der Eiigkeit nur auf Grund der Eihautbefunde ab [*Kiffner, Curtius, v. Verschuer*]). Und ferner: „Die Zwillinge Fall 9 u. 10 bieten eine außerordentliche Ähnlichkeit dar, Identität der Gesichtszüge, der Augen, der Haare und der Haut" (Brief vom 12. XI. 1933). Herrn *Mollaret* verdanke ich auch eine Photographie dieser Zwillinge, aus der ebenfalls die hochgradige Ähnlichkeit hervorgeht.

Stammbaum 4 (*O'Donnell*).

O'Donnell hat 1935 Friedreichsche Ataxie bei eineiigen Zwillingsbrüdern beobachtet (Stammb. 4). Über die Ähnlichkeit äußert sich der Autor nicht ausführlicher, sondern er be-

gnügt sich mit der Feststellung, daß die Untersuchung bei beiden Partnern die gleichen Befunde ergeben hätte.

Stammbaum 5 (*Rombold* u. *Riley*).



1. † 3 Mon. an Diphtherie.
2. † 10 Mon. an Pneumonie.
3. † 17 J. an Tbc.
4. † 5 Mon. an Pneumonie.

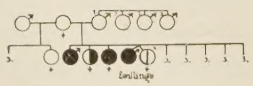
Um sicher zweieiige Zwillinge handelt es sich bei einem Schwesternpaar, von denen nur eine erkrankte, und über die *Rombold* u. *Riley* (1926) berichtet haben (Stammb. 5). Die Zwillinge unterschieden sich durch verschiedene Augenfarben und anderes mehr.

Stammbaum 6 (*Mollaret*, Fall 3.)

1. Nur „Pied bot congénitale" (angeb. Klumpfuß).

Der Fall 3 von *Mollaret* (Stammb. 6) ist nach persönlicher Mitteilung ebenfalls sicher zweieiig. Von Zwillingsbrüdern erkrankte nur einer an der Friedreichschen Krankheit, der andere, der übrigens einen angeborenen Klumpfuß hatte, blieb gesund.

Stammbaum 7 (*Bayet-Claude-Bouché*).



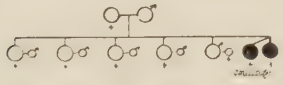
1. Intelligent, kräftig, angeblich keine Geschlechtskrankheiten, wegen Magengeschwür operiert; † an Darmblutung. Sektion: Lebercirrhose (atroph.), Nierenatrophie, Lungenödem.
2. Gesund.
3. Fehlgeburten.
4. † an Krämpfen.

Pärchenzwillinge (PZ) erwähnen *Bayet* (1902) und *Rombold* u. *Riley* (s. oben). Im Fall von *Bayet* (Stammb. 7) starb die Schwester im Kindesalter an Krämpfen, während der Bruder später an hereditärer Ataxie erkrankte.

Bei *Rombold* u. *Riley*s PZ (Stammb. 5) handelt es sich um Geschwister der oben erwähnten zweieiigen Zwillingsschwestern. Der Knabe erkrankte mit 12 Jahren (wie seine Geschwister) an einer „abortiven Form" der Friedreichschen Ataxie, das Mädchen war im Alter von 5 Monaten an einer Pneumonie gestorben.

Außerdem fanden wir mehrere Zwillingspaare, über deren Ähnlichkeit leider gar keine oder zu spärliche Angaben vorliegen.

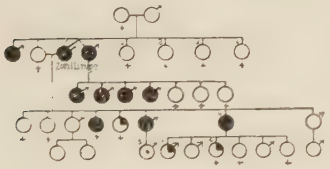
Auch diesbezügliche Anfragen, die wir bei einzelnen Autoren machten, blieben bisher unbeantwortet.



Stammbaum 8 (*Bolten*).

Bolten hat 1929 über Friedreichsche Krankheit bei Zwillingsschwestern berichtet. Während er über den Befund urteilt: „Die Krankheitserscheinungen waren bei beiden so identisch, wie sich zwei Tropfen Wasser gleichen. Selbst in den allergeringsten Symptomen ließ sich kein Unterschied feststellen", läßt die Arbeit alle Angaben vermissen, welche die Eiigkeitsdiagnose zuließe.

Stammbaum 9 (*Denny-Brown*).

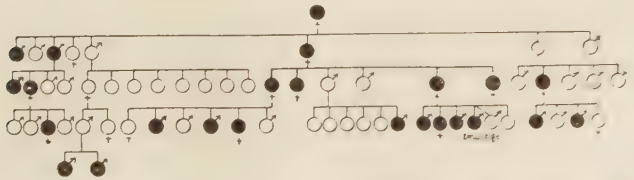


1. „Lähmung" mit 31 J. in unt. Extrem. begonnen, seit 50. J. bettlägerig u. Unsicherheit der Arme, seit 70. J. Sehkraft vermindert.
2. Selbst und ihre Kinder gesund.
3. Plumpe Bewegungen.
4. Unsicherer Gang, Arme o. B.
5. Rheumatische Chorea.
6. Unsicherheit der unteren Extremitäten.

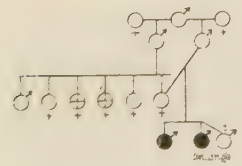
Auch *Denny-Browns* Untersuchung einer Familie mit Ataxie, in der in der Großelterngeneration Zwillingsbrüder ähnlich erkrankt sind, entbehrt der Mitteilungen über die Ähnlichkeit.

In der umfangreichen Familie von *Sanger-Brown* (1892), in der 21 Mitglieder an hereditärer Ataxie leiden, zeigte ein 21jähriger Mann die Anfangssymptome des Familienleidens. Der Zwillings-

Stammbaum 10 (*Sanger-Brown*).



bruder (Ähnlichkeit?) war zur Zeit der Untersuchung noch völlig gesund.

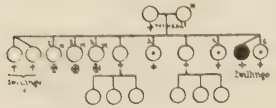


Stammbaum 11 (*Wernicke*).

Verwandtenehe.

1. Geisteskrank.
2. † 1 Jahr alt.

Wernicke (1903) erwähnt einen Kranken mit hereditärer Ataxie (Stammb. 11), dessen Zwillingsbruder im Alter von einem Jahr gestorben ist.



Stammbaum 12 (*Palmer*).
Verwandtenehe — Vetter u. Cousine I. Grades.
1. Totgeboren.
2. † in der Kindheit.
3. Lähmung.
4. Lähmung, kann nur mit Unterstützung laufen.
5. Asyl.

Palmer (1906) veröffentlichte einen Fall von Friedreichscher Ataxie bei einem Mädchen, dessen Zwillingsschwester (Ähnlichkeit?) sich in einem „Asyl" befand (wegen einer ähnlichen Krankheit?).

Diese 13 Zwillingspaare, die wir aus der Literatur zusammenstellen konnten, gliedern sich demnach in vier sehr wahrscheinlich eineiige Zwillinge, zwei zweieiige Zwillinge, zwei Pärchen-Zwillinge und fünf, deren Eiigkeit aus den Veröffentlichungen nicht zu erkennen ist. Bei einem Paar aus dieser Gruppe (Fall von *Wernicke*) und bei den beiden Pärchen-Zwillingen ist der Partner jung gestorben.

Tabelle 1.

Übersicht der Zwillinge mit erblichem ataktischem Syndrom.

Autor	Eiigkeit	Geschlecht		1. Zwilling	2. Zwilling
Bouchaud	EZ	♂	♂	erbliche Ataxie	erbliche Ataxie
Heß	EZ	♂	♂	erbliche Ataxie	erbliche Ataxie
Mollaret 9/10	EZ	♂	♂	erbliche Ataxie	erbliche Ataxie
O'Donnell.....	EZ	♂	♂	erbliche Ataxie	erbliche Ataxie
Rombold u. *Riley* .	ZZ	♀	♀	erbliche Ataxie	gesund
Mollaret 3	ZZ	♂	♂	erbliche Ataxie	gesund bis auf angeb. Klumpfuß
Bayet	PZ	♂	♀	erbliche Ataxie	† im Kindesalter an Krämpfen
Rombold u. *Riley*.	PZ	♂	♀	erbliche Ataxie	† mit 5 Monaten an Pneumonie
Bolten	?Z	♀	♀	erbliche Ataxie	erbliche Ataxie
Denny Brown ...	?Z	♂	♂	erbliche Ataxie	erbliche Ataxie
Sanger Brown ...	?Z	♂	♂	erbliche Ataxie	gesund
Wernicke	?Z	♂	♂	erbliche Ataxie	† 1 Jahr alt
Palmer	?Z	♀	♀	erbliche Ataxie	befindet sich im „Asyl".

Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß von den vier sehr wahrscheinlich eineiigen Zwillingspaaren jeweils beide Partner erkrankt sind. Diese EZ haben, worauf wir schon hingewiesen haben, für die Frage der peristatischen Beeinflußbarkeit des Genotyps eine hervorragende Bedeutung. Da es sich aber nur um eine Zwillingskasuistik handelt, und da wir außerdem bei fünf von den 13 Paaren die Eiigkeit nicht feststellen können, ist es uns nicht möglich, auf diese Weise zu einem Urteil über die Penetranz, d. h. also über die Manifestationswahrscheinlichkeit der Erbanlage bzw. der Anlagen für die hereditäre Ataxie zu kommen. Die Symptomatologie, die der Ausdruck der Expressivität und Spezifität der betreffenden Erbanlage ist, zeigt bei diesen 4 EZ bis auf einige Ausnahmen eine weitgehende Übereinstimmung. Die Krankengeschichten seien hier auszugsweise wiedergegeben:

Fall von *Bouchaud*: Oskar und Alfred. In der Jugend machten sie beide Masern, Keuchhusten und Grippe durch. Oskar erlitt eine Unterschenkelfraktur links, die gut heilte. Im Alter von 17—18 Jahren begann die Krankheit. Im Alter von 21 Jahren wurde folgender Befund erhoben:

Bei beiden Gang tabisch-zerebellar, statische Ataxie von Kopf und Rumpf, beträchtliche Ataxie der oberen Extremitäten, stechende Schmerzen in den Beinen, Herabsetzung der Sensibilität an den Fingern und an der Fußsohle. Pupillen o. B., reagieren prompt auf Licht und Konvergenz, bei beiden leichte Gesichtsfeldeinengung, Nystagmus bei Augenbewegungen, skandierende Sprache, Schwindelgefühl bei aufrechter Stellung. Beide haben eine rechtskonvexe Skoliose, aber keine Fußdeformität. Die Patellarreflexe sind bei Oskar links negativ, rechts nur mit Jendrássik positiv, bei Alfred ist der Befund umgekehrt. Alfred kann noch bei Fuß- und Augenschluß stehen, Oskar ist das nicht möglich.

Bouchaud sagt zusammenfassend: „Alfred zeigt Symptome, die in allen Punkten denen ähneln, die wir bei Oskar aufzählten, so daß wir sie nur andeuten, ohne uns auf Einzelheiten einzulassen, um unnütze Wiederholungen zu vermeiden."

Fall von *Heß*: Thomas und S. Nach gleicher Anamnese begann die Krankheit der Zwillinge mit 8 Jahren im Anschluß an eine Grippe. Befund mit 10 Jahren: Bei beiden ataktischer Gang, positiver Romberg, Skoliose, Hohlfuß, Fehlen der Patellarreflexe, positiver Babinski. Die Pupillen sind rund und reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Nystagmus bei Thomas negativ, bei S. positiv manchmal. Alle Befunde sind bei S. etwas weniger ausgedrückt. Auch der Geisteszustand, der seit Beginn der Krankheit sich verändert hat, ist bei S. besser als bei Thomas.

Ein Jahr später: Bei beiden Gang wie bei einem Betrunkenen, Sehnenreflexe der oberen Extremitäten fehlen, Bauchdecken- und Kremasterreflexe positiv. Bei beiden jetzt Nystagmus horizontalis, Sprache skandierend. Aus der Veröffentlichung von *Hiller* (1929) über dasselbe Zwillingspaar geht hervor, daß Thomas mit 14 Jahren eine wahrscheinlich tuberkulöse (?) Meningitis durchgemacht hat. Danach trat bei ihm eine

rasche Verschlimmerung ein. Er konnte nur mehr wenige Schritte mit Schwierigkeiten gehen. Bei S. war der Prozeß allmählich progredient, so daß er etwa drei Jahre länger gehen konnte.

Die Untersuchung beider im Alter von 18 Jahren ergab: Bei beiden starke Ataxie der Arme und Beine, Verlust aller Sehnenreflexe, Friedreich-Fuß, normale Oberflächensensibilität, starker horizontaler Nystagmus. Außerdem fanden sich bei S. eine Optikusatrophie rechts mit fehlender Lichtreaktion (nur konsensuell vorhanden), ferner Störungen der Gesichts- und Zungenmuskulatur.

Fall 9/10 von *Mollaret*: Eduard und Viktor. Die Brüder haben die gleiche Entwicklung genommen. Mit 8 Jahren erkrankten beide mit Gangunsicherheit, Ungeschicklichkeit der Hände besonders beim Schreiben und mit Veränderungen der Sprache. Mit 13 Jahren wurde folgender Befund erhoben:

Bei beiden schwankender, breitbeiniger Gang, bei Viktor vielleicht etwas geringgradiger, identische zerebellare Symptome an allen Extremitäten, an den unteren stärker als an den oberen. Verlust der Sehnenreflexe, positiver Fußsohlenreflex (Beugung der Großzehe). Keine trophischen Störungen, skandierende Sprache. Die Intelligenz des Viktor ist etwas weniger lebhaft. Im weiteren Verlauf Zunahme der Störungen, bei V. vielleicht etwas schneller. Gang allein unmöglich, bei beiden jetzt positiver Babinski, bei E. unwillkürliche Bewegungen des Kopfes und der Lippen.

Mit 18 Jahren ist die Symptomatologie der Friedreichschen Krankheit vollständig ausgeprägt. Beide sind ans Bett gebunden. Der Kopf ist auf die Brust geneigt. Die zerebellaren Symptome sind hochgradig. Die Störungen der Sensibilität (Tiefensensibilität, Lagegefühl, Vibrationsgefühl) sind bei beiden sehr ausgesprochen. Verlust aller Sehnenreflexe, starke Hypotonie der Extremitäten. Friedreich-Fuß. Untersuchung der Augen: Bei beiden Sehschärfe $^{8}/_{10}$, Pupillen o. B. und reagieren prompt, normales Gesichtsfeld und normaler Hintergrundsbefund. Nystagmus fehlt bei E., bei Viktor deutlich. Gehör bei beiden gut. Trommelfell links bei V. verdickt und sklerotisch.

Ein Jahr später beträgt die Sehschärfe bei E. nur mehr $^{2}/_{10}$, die Papille ist atrophisch, rechts besteht eine leichte zentrale Exkavation. Aus diesem Jahr liegen keine Angaben über den Augenbefund bei Viktor vor. Erst drei Jahre später wird bei ihm eine Herabsetzung der Sehschärfe auf $^{1}/_{10}$ gefunden. Die Papillen sind blaß, leicht temporal entfärbt (décolorée), aber sie machen keinen atrophischen Eindruck.

Bei beiden Zwillingen tritt der Tod unter Erscheinungen ein, die auf ein Übergreifen des Prozesses auf die Medulla oblongata hindeuten: das hervorstechende Symptom sind Störungen des Herzrhythmus. An den Folgen dieser Affektion erleiden beide den Tod im Abstand von 18 Monaten, Eduard mit 20 Jahren und Viktor mit 21½ Jahren.

Beim Lesen dieser sehr ausführlichen Krankengeschichten (über 12 Seiten im Original) fällt immer wieder der Hinweis auf die Identität der Symptome auf. Die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarks ergab nach persönlicher Mitteilung ebenfalls identische Befunde (Brief vom 19. IX. 35 „Die Sektionsbefunde der Zwillinge sind ganz ähnlich").

Bezüglich der Medulla oblongata des Viktor sagt *Mollaret*: „Die Untersuchung der Medulla oblongata zeigt in der Tat (wie bei seinem Bruder) intensive Läsionen dieser Region und ganz besonders im Bereich des Bodens des 4. Ventrikels".

Fall von O'*Donnell*: R. G. und T. G. R. G. hatte mit 7 Jahren eine Pneumonie mit Empyem (Rippenresektion) durchgemacht. Danach begannen bei ihm und gleichzeitig bei seinem Bruder Gangbeschwerden und Schwäche, ferner Abnahme der geistigen Fähigkeiten. Bei beiden wurde mit 11 Jahren folgender Befund erhoben: Gang ataktisch, taumelnd, bei R. G. etwas stärker als beim anderen. Der Finger-Nasen-Versuch und Knie-Hacken-Versuch war bei T. G. stärker ataktisch. Fehlen der Patellarreflexe, Sprache langsam und skandierend.

Aus dieser Gegenüberstellung geht deutlich hervor, mit welcher Gesetzmäßigkeit das pathologische Gen seine Wirkung entfaltet. Der Prozeß beginnt zur gleichen Zeit, im Falle von *Hess*, wie es scheint, durch eine Grippe ausgelöst, bei *Bouchaud*s und *Mollaret*s Zwillingen ohne auslösende Ursache. Der Fall von *O'Donnell* zeigt, daß die Infektionskrankheit vor Beginn manchmal nur ein zufälliges Ereignis ist, welches in gar keiner Beziehung zu der Erbkrankheit, auch nicht als auslösende Ursache, zu stehen braucht (weiter unten soll darauf noch näher eingegangen werden), denn der Partner erkrankt ohne Pneumonie und Empyem zur selben Zeit. Beim Fortschreiten nimmt die Krankheit einen identischen Verlauf. Es werden die verschiedenen Systeme des ZNS in einer bestimmten Reihenfolge befallen, und aus offenbar endogenen Gründen greift die Degeneration im Fall von *Mollaret* auf ein anderes Segment, die Medulla oblongata über. Die interkurrente Meningitis, die der eine Zwilling von *Hess* bzw. *Hiller* erleidet, bewirkt zunächst eine raschere Progression. Dann aber überrascht es, daß die Optikusatrophie und die bulbären Symptome bei dem Partner gefunden werden, der keiner Infektionskrankheit und keiner anderen peristatischen Einwirkung ausgesetzt war.

Zusammenfassend läßt sich als bescheidenes Ergebnis dieser Zwillingssammlung herausstellen, daß Unterschiede in der Expressivität, d. h. also in dem Grad der Merkmalsausprägung bei den Partnern unter dem Einfluß einer äußeren Schädigung (interkurrente Krankheit) auftreten können, daß aber andererseits auch ohne erkennbare Umweltwirkung beträchtliche Differenzen in der Merkmalsausprägung (Übergreifen auf die Medulla oblongata und den N. opticus) möglich sind. Bezüglich der Penetranz und der Spezifität der Erbanlage müssen wir uns wegen der kleinen Zahl der der Beobachtungen und der Art der Gewinnung des Urteils enthalten.

Die Untersuchung der intrafamiliären Variabilität gestaltet sich schwieriger, wenn wir sie von den eineiigen Zwillingen auf Geschwister ganz allgemein ausdehnen. Zu den Einwirkungen der äußeren Umwelt kommen hier noch die Verschiedenheiten der genotypischen Umwelt hinzu, wenn wir von den Differenzen ganz absehen, die durch das verschiedene Alter der kranken Geschwister bedingt sind. Es ist eine wichtige Erkenntnis der experimentellen Erbforschung, daß die einzelnen Gene nicht nur mit ihrem Allel zusammenwirken, was *R. Goldschmidt* bei seinen Untersuchungen über die Geschlechtsbestimmung so klar zeigen konnte, sondern die Gesamtheit aller Gene kann in hemmendem, förderndem und modifizierendem Sinne auf einen bestimmten Erbfaktor einwirken (*Timoféeff-Ressowsky*), und man bezeichnet sie daher auch als Nebengene zu einem bestimmten Hauptgen. Die Beeinflußbarkeit der einzelnen Gene ist verschieden und liegt in ihrer Natur begründet. Erbfaktoren, die eine besonders starke Abhängigkeit vom genotypischen Milieu zeigen, bezeichnet man als schwache Gene. Ihre Bedeutung für die menschliche Pathologie hat *B. Patzig* überzeugend klargestellt.

Eine hochgradige intrafamiliäre Variabilität kann schließlich auch durch eine sehr weitherzige Annahme pleiotroper Gene nur vorgetäuscht sein. Die Polyphänie ist nur *eins* von den zahlreichen Ergebnissen der modernen Genetik, die man nicht in Auswahl auf die menschliche Erbforschung anwenden sollte. Die Mannigfaltigkeit krankhafter Störungen bei Blutsverwandten wird oft, worauf *Lenz* und *Weigandt* hingewiesen haben, durch ein Zusammentreffen verschiedener Erbkrankheiten, das durchaus nicht zufällig zu sein braucht, hervorgerufen. Eine gewisse geschlechtliche und soziale Auslese führt dazu, daß erblich Belastete häufig untereinander heiraten. *Stumpfl* konnte die Wirksamkeit einer „verborgenen Wahlverwandtschaft" bei der Gattenwahl Krimineller zeigen. Auch *Weitz* hat erst kürzlich die „Anreicherung schlechter Erbmasse" durch Heirat mit Minderwertigen als Ursache intrafamiliärer Verschiedenheit hervorgehoben. Tabelle 2 bietet eine Übersicht der neuro- und psychopathologisch belasteten Elternpaare von erblich Ataktischen.

Wenn wir unsere Zusammenstellung ausdehnen auf jene Fälle, in denen überhaupt eine Belastung mit Krankheiten des Nervensystems im Verwandtschaftskreis *beider* Eltern vorliegt, dann wird es noch deutlicher, wie leicht durch die „Anreicherung schlechter

Erbmasse" in einer Geschwisterschaft Heterophänie vorgetäuscht werden kann (Tabelle 3).

Tabelle 2.

Autor	Vater	Mutter
Anton	Kyphose	Kyphoskoliose
Berdez	Trinker	leicht aufbrausend
Bergmann I	töricht, einfältig	sehr nervös, Reflexanomalien
Bergmann IV	hereditäre Ataxie	Horiz. Nystagmus, Reflexanomalien
Biemond (1934)	Glotzaugen, geringes Schielen u. Nystagmus	endogene Depressionen, Suizidversuche
Christinger	Epilepsie	geistig beschränkt
Einhorn	Händezittern	Neurasthenie
Flatau	trunksüchtig arbeitsscheu	imbezill
Ganser	verkommener Trinker	schwachsinnig
Frey A	Potator	angeborene und fam. Schwerhörigkeit
Frey B	Muskelatrophie, Neurasthenie, Hypochondrie	Chorea
Frey E	Potator, moralisch defekt	psychisch defekt
Frey F	Atrophie eines Armes, moralisch defekt	Ohr- und Fingerdeformität
Gilles de la Tourette F 3	Alkoholiker, „schwacher Kopf", läßt sich leicht hinreißen	zornig, leicht aufbrausend
Gmelin 2	Trinker	Mikrozephal?
Kulkow	hereditäre Ataxie	geisteskrank
Raymond	geisteskrank	Trinkerin, Polyneuritis alcoholica
Schob (1913)	Progressive Paralyse	Schizophrenie
Schönborn	Kyphose	Kyphose
Singer F 5	Progr. Paralyse	geistesgestört?
Soca F 10	Potator, reizbar	origineller Charakter, als Kind Krämpfe, dauernd Migräne
Soca F. 20	hereditäre Ataxie	hysterisch
Takashima	nervenleidend	schwere Trinkerin, mehrmals in Irrenanstalten, Gefängnis
Taylor (1894)	Alkoholiker	Epilepsie
Vizioli	Potator, reizbarer Charakter	eigenartiger Charakter, in der Jugend Krampfanfälle.

Tabelle 3.

Autor	Psycho- und neuropathologische Belastung in der väterl. Familie	in der mütterl. Familie
Alpers u. *Waggoner*	Großmutter d. Vaters Opiophage	Muttersmutter: Opiophage Muttersvater: schwachsinnig Muttersbruder: Epilepsie
Block	Tante des V.: wahnsinnig	Tante d. M.: Anfälle von Bewußtlosigkeit
Brown (1892)	Vater: nervös ..	Muttersschwester: narkophagisch Muttersbruder: geisteskrank Muttersbruder: auffallender Charakter
Brown (1892)	Vater: Potator, Schwindelanfälle	drei Geschw. der Mutter an Kinderkrämpfen †
Clauss	Vatersmutter: Ataxie, schwerhörig, schlecht gesehen	Mutter: schwerhörig
Curtius, Störring, Schönberg	Von Seiten beider (blutsverwandten) Eltern Belastung mit Status dysraphicus, Schwachsinn, Psychosen, Psychopathie	
Frey C	Vatersschwester: Potatrix; 2 Brüder d. V.: Psychopathen; Bruder d. Großv. väterl.: Potator	Mutter: Kyphoskoliose.
Gilles de la Tourette 5	Vater: wenig intelligent	Bruder d. M.: Alkoholiker, gelähmt
Gmelin 4	Vater d. V.: früher epileptische Anfälle	Bruder d. M.: Schwermut, in Anstalt
Gmelin 6	Vater: Potator, chron. Meningitis	Mutter d. M.: übler Ruf
Gowers	Bruder d. V.: geisteskrank; Mutter d. V.: vor dem Tode gelähmt 2 weitere Verwandte des V.: geisteskrank	Mutter: 2mal Chorea minor
Landsbergen	Bruder d. V.: Veitstanz	Vater d. M.: Potator
Leven	Schwester d. V.: Schreikrämpfe Schwester d. V.: Zukkungen	Schwester d. M.: nervöse Anfälle, hysterisch
Lichtenstein	Bruder d. V.: an Krämpfen †	Mutter d. M.: im Alter schwerhörig

Autor	Psycho- und neuropathologische Belastung in der väterl. Familie	in der mütterl. Familie
Löwenberg und *Waggoner*	Vater: Potator	Bruder d. M.: an Paralyse † Schwester d. M.: blind
Mollaret 18.....	Vater: Potator	Mutter d. M.:blind
Seiffer 6	Vater: Kopfschmerzen	Mutter: Migräne 3 Schwestern d. M. hysterisch
Soca 17.....	Vater: reizbar. Bruder d. V.: mit 7 J. Konvulsionen, Beine in Flexion versteift	Mutter u. Schwester d. M.: Migräne
Soca 19.....	Mutter d. V.: Tremor, Paralysis agitans	Mutter nervös, hysterisch
Söderbergh	Geisteskranke in der Familie	In der Verwandtschaft: Geisteskranke u. Nyst. horizontalis
Tissot	Mutter d. V.: schwankender Gang im fortgeschrittenen Alter	Mutter: maniakalische Geistesstörung Bruder d. M.: Suicid. Schwester d. M.: wahnsinnig, in Anstalt
Hänel-Bielschowsky .	Vater: starke Kopfschmerzen, † an Hirntumor 2 Schwestern d. V.: Kyphoskoliose 1 Schw. d. V.: Kyphoskoliose, Sonderling, Suicid Onkel d. V.: Sonderling, Potator	Tante d. M.: Torticollis. Onkel d. M.: Suicid

Diese Liste ließe sich noch beliebig verlängern, und in einem anderen Zusammenhang soll später noch mehr Material vorgelegt werden. Aber auch dieser Ausschnitt läßt schon erkennen, daß die Bedeutung der Paarung Entarteter und erblich Belasteter untereinander für die Variationserscheinungen erst dann wird richtig gewertet werden können, wenn an Stelle einer „monosymptomatischen" Bestandsaufnahme des vermuteten erbkranken Familienzweiges die lückenlose und „mehrdimensionale" Untersuchung der ganzen Sippe tritt (*Curtius, Patzig*).

Die eine Ursachengruppe der intrafamiliären Variabilität umfaßt alle Einwirkungen der Umwelt, einschließlich der intrauterinen Beeinflussung. Ein recht umfangreiches Material liegt über die

Bedeutung von Infektionskrankheiten für die Auslösung und den Verlauf erblicher Leiden vor, aber eine „planmäßige Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Umwelt und Heredodegeneration", zu der *Curtius* auffordert, steht noch aus. Es scheint sich um eine generelle Beeinflußbarkeit endogener Prozesse durch Infekte zu handeln, wenn auch der Grad der Labilität verschieden sein mag. *R. Goldschmidt* hat diese Tatsachen durch seinen Versuch einer „Verknüpfung genetischer und entwicklungsphysiologischer Analyse" dem Verständnis näher gebracht. Seine Theorie, die allerdings von *Plate* abgelehnt wird, gründet sich auf die Annahme, daß die allelomorphen Gene sich nur quantitativ voneinander unterscheiden und daß sie daher auch quantitativ abgestufte Reaktionen auslösen. Die zeitliche Verschiedenheit der Reaktionsabläufe ist genetisch bedingt, sie kann aber auch durch exogene Momente beeinflußt werden.

Es erübrigt sich wohl, auf die Meinung jener wenigen Autoren einzugehen, die in den Infektionskrankheiten *die* Ursache der hereditären Ataxie sehen wollen (*Allen Star, Demoulin, Foix* u. *Trétiakoff* u. a.). Aus sehr zahlreichen Familienbeobachtungen ist der Einfluß einer „hereditären Diathese", von der schon *Friedreich* in seiner ersten Mitteilung über diese Krankheit sprach, klar zu erkennen, und die „isolierten Fälle" sind bei rezessivem Erbgang und geringer Geschwisterzahl nichts Ungewöhnliches.

Bei der Durchsicht der Kasuistik finden wir, daß die verschiedensten Infektionskrankheiten als auslösende und verschlimmernde Ursache beobachtet worden sind. Daraus geht ihre unspezifische Rolle bereits deutlich hervor, worauf unter anderen auch *Baum* (1922), *Mollaret* (1929) und *Curtius* (1935) hingewiesen haben. Die Tabelle 4 bietet eine übersichtliche Zusammenstellung, in der die angeborene und erworbene Lues zunächst außer acht gelassen wurden, weil weiter unten ausführlicher darauf eingegangen werden soll.

Einschränkend muß aber hervorgehoben werden, daß es im Einzelfall kaum mit Sicherheit zu sagen ist, ob die Infektionskrankheit auch wirklich die *auslösende* Ursache der hereditären Ataxie war. Es fehlen ja in den meisten Fällen genaue neurologische Untersuchungen in der Zeit vor dem Infekt. Der Gangunsicherheit und der zunehmenden Schwäche, die den Laien zuerst auffallen, gehen oft unauffällige Symptome, wie Areflexie, um Jahre voraus. Wir selbst fanden in der Familie Sche., deren Schicksal wir seit fünf Jahren verfolgen, bei drei angeblich ge-

sunden Geschwistern (der eine Bruder besaß sogar einen Autoführerschein!) anfangs nur völliges Fehlen aller Sehnenreflexe. In der Folgezeit hat sich dann die Symptomatologie der hereditären Ataxie bei diesen Geschwistern immer mehr vervollständigt. Ähnliche Fälle lassen sich auch aus der Literatur anführen. In der Regel werden die Infektionskrankheiten vor dem „Beginn" der Ataxie nur im Sinne einer rascheren Progression wirken, die zu den ersten alarmierenden Symptomen führt.

Tabelle 4.

Die Bedeutung von Infektionskrankheiten für die erbliche Ataxie (mit Ausschluß der Lues).

Infektionskrankheit	als auslösende Ursache	als verschlimmernde Ursache	ohne Einfluß
	mal	mal	mal
Masern	17	4	51+1?
Scharlach	13	3+1?	14+2?
Keuchhusten	2	1	15
Windpocken	4	1	6
Röteln	1		3
Diphtherie	5	2	6+1?
Mumps		1	4
Influenza	17	10	10+2?
Angina	1	3	3
Otitis media	2		3
Kieferhöhlenempyem			1
Lungenkrankheiten	9	2	19
Typhus	8+2?	5	3
Ruhr	1		2
Darmkatarrh		1	1
akuter Gelenkrheumat.	2	1	4
„Rheumatismus"		1	
Erysipel	2		
Malaria	3	1	1?
Poliomyelitis	1?		2
Enzephalitis	6+2?		
Meningitis	3+1?	1	1
Chorea	1+3?		1+1?
„Nervenfieber"	2		
„fieberhafte Erkrankung"	14	4	3
„Infektionskrankheit"	4	1	1
Gonorrhoe			3
Recurrens			1
„Kinderkrankheit"			2
Pyriferkur		1	

Um die Bedeutung der Infektionskrankheiten als Ursache der intrafamiliären Variabilität untersuchen zu können, haben wir unser Material in zwei Gruppen geteilt. Wir trennten die Geschwisterschaften, die bezüglich irgendeines auslösenden oder verschlimmernden Infektes konkordant waren, von den diskordanten. Die Gruppe der in diesem Sinne diskordanten Geschwister müßte dann eine größere Variabilität aufweisen, wenn durch Infektionskrankheiten nennenswerte Unterschiede des Krankheitsbildes hervorgerufen werden. 38 ataktische Geschwistergruppen waren diskordant, d. h. mindestens eins der Geschwister, aber in keinem Fall sämtliche, hatten vor dem „Beginn" der Ataxie eine Infektionskrankheit durchgemacht. Wir untersuchten (zuerst) die Differenzen im Erkrankungsalter. Das Ergebnis war: Gruppe I: in 11 Familien erkrankten alle Geschwister, auch die einen Infekt durchgemacht hatten, im gleichen Alter an hereditärer Ataxie, Gruppe II: in 14 Familien begann die hereditäre Ataxie nach der „auslösenden "Infektionskrankheit früher als bei den Geschwistern, die keine fieberhafte Krankheit vorher zu überstehen hatten, und in Gruppe III, die 13 Familien umfaßt, später. Die Differenzen betragen in der 2. Gruppe 2mal 1 Jahr, 3mal 2 Jahre, 2mal 4 Jahre, 2mal 5 Jahre, 2mal 7 Jahre, 1mal 9 Jahre, 1mal 10 Jahre und 1mal 13 Jahre. Für die 3. Gruppe sind die Werte: 2mal 2 Jahre, 4mal 3 Jahre, 1mal 5 Jahre, 2mal 6 Jahre, 1mal 10 Jahre, 2mal 12 Jahre und 1mal 13 Jahre. Eine unterschiedliche Wirkung verschiedener Infektionskrankheiten haben wir dabei nicht feststellen können. Wenn auch diese Zahlen sehr klein sind, so legt doch die ungefähr gleich starke Besetzung der drei Gruppen viel eher den Gedanken an ein zufälliges Zusammentreffen als an eine Abhängigkeit des Erkrankungsalters von der Infektionskrankheit nahe.

Die Ergebnisse der Gruppen II und III besitzen ein erbbiologisches Interesse. Man könnte annehmen, daß in der Gruppe II die größeren Differenzen im Erkrankungsalter (etwa von 5 Jahren an) darauf zurückzuführen sind, daß die Infektion zu einer früheren Manifestation der kranken Erbanlagen geführt hat. So urteilt u. a. *Heide*, wenn er sagt, die Infektionskrankheiten wirkten nur provokatorisch, „und auch das nur in solchen Fällen, wo bei familiärem Auftreten einer hereditären Krankheit diese bei einem der Geschwister im Anschluß an eine Infektionskrankheit auffallend früher beginnt als bei den übrigen". Auch *Mollaret* gibt zu bedenken, daß durch solche Auslösungsfaktoren vielleicht eine

Verschiedenheit im Erkrankungsalter erklärt werden könnte. Wenn wir aber berücksichtigen, daß nur etwa in einem Drittel der kranken Geschwistergruppen ein früheres Erkrankungsalter durch einen Infekt beobachtet wurde — und der Prozentsatz würde noch kleiner, wenn wir nur Differenzen von 5 Jahren an rechnen —, daß andererseits Geschwisterschaften bekannt sind, in denen ohne eine erkennbare äußere Veranlassung zeitliche Unterschiede im Krankheitsbeginn bis zu 15 Jahren und mehr vorkommen (*Bramwell* — etwa 30 Jahre, *Hadden* — etwa 15 Jahre, *Laignel-Lavastine* — etwa 20 Jahre, *Nonne* — etwa 15 Jahre, *Sanger-Brown* — in verschiedenen Geschwistergruppen 15 bis 30 Jahre u. a. m.), dann wird man die Bedeutung der Infektionskrankheiten für das Erkrankungsalter nicht hoch einschätzen dürfen. *Hanhart*, dem wir die umfangreichsten und gründlichsten erbbiologischen Untersuchungen über die hereditäre Ataxie verdanken, und der das Schicksal seiner Kranken und deren Geschwister schon seit vielen Jahren verfolgt, kommt zu dem Schluß, daß Ausnahmen von der Homochronie unabhängig von derartigen äußeren Momenten sind.

Was die Fälle aus der III. Gruppe anlangt, die nach einem Infekt noch erheblich später als ihre Geschwister an hereditärer Ataxie erkrankt sind, so wäre zu erwägen, ob es sich hierbei nicht um Heterozygoten handelt, bei denen infolge der Infektionskrankheit die einfache Gendosis schon zur Manifestierung des Erbleidens geführt hat. *Dawidenkow* betrachtet z. B. die Syphilis als eine akzidentelle Ursache für das Entstehen der Friedreichschen Krankheit bei heterozygoten Erbanlagen, welche in Abwesenheit der Syphilis keine klinischen Erscheinungen zu zeitigen imstande wären (zit. nach *Rabinowitsch*). Diese Auffassung glauben wir mit Bestimmtheit ablehnen zu können. Bei rezessivem Erbgang sind ja die Eltern der Merkmalsträger beide heterozygot bezüglich des entsprechenden Erbfaktors (bei Genen, die in einer Population sehr verbreitet sind, kann natürlich einer der Eltern homozygot sein, dann wird das Merkmal aber manifest), und es müßten daher bei der Häufigkeit der Infektionskrankheiten verhältnismäßig viel Eltern auch Merkmalsträger sein. Dafür bietet aber unser großes Material keinen Anhalt (auf die Bedeutung der Heterozygoten wird später noch ausführlicher eingegangen). Wir wollen aber ausdrücklich hervorheben, daß wir diese Ablehnung nur auf die hier behandelte Krankheitsgruppe beschränken. Die Ergebnisse der experimentellen Genetik berechtigen durchaus zu der Annahme,

daß manche heterozygoten rezessiven Anlagen unter dem Einfluß exogener Faktoren manifest werden können. Dabei handelt es sich um eine Besonderheit der betreffenden Gene. Auch *Dawidenkow*, dem wir sehr wertvolle Studien über die Erbbiologie und Klassifikation von Nervenkrankheiten verdanken, hat die Ansicht vertreten, daß es sich bei den Fällen, die auf interkurrente Schädlichkeiten (Geburten, Infektionen usw.) leicht reagieren, um eine Eigenheit des Gens handelt.

Während wir in unserem Material keinen Beweis für eine auslösende Wirkung der Infektionskrankheiten finden konnten, ließen sich aus der Literatur und auch unter den eigenen Fällen einwandfreie Beispiele für eine verschlimmernde Wirkung von Infekten zusammenstellen. Hier lassen sich auch die Angaben der Kranken und ihrer Angehörigen besser verwerten, da für sie die Differenzen verschiedener Grade der Ataxie klarer erkennbar sind als etwa der Unterschied zwischen bloßer Areflexie und Ataxie. Wir wiesen oben schon hin auf die raschere Progression der hereditären Ataxie bei dem einen Zwilling von *Hess* und *Hiller* im Anschluß an die Meningitis. Bei einer unserer Patientinnen (M. Sche.) kam es im Anschluß an eine Pyriferkur, die wegen einer fälschlich angenommenen Tabes dorsalis durchgeführt wurde, zu einer deutlichen Zunahme der Ataxie der unteren Extremitäten. Derartige Beobachtungen wurden ferner veröffentlicht von *Anton, Bäumlin, Bergmann, Burr, Bloxsom, Dreschfeld, Edleston, Demoulin, Friedenreich, Gmelin, Griffith, Kiss* u. *Fényes, Kulkow* u. *Plackchina, Ladame, Mendel, Miura, Mollaret, Mollaret* u. *Cachin, Ormerod, Piccione, Rothmann, Rütimeyer, Schob, Wichtl, Wutscher, Corona, Fischer, Frank, Jendrássik, Kottke, Small* und anderen.

Um sich eine Vorstellung über die Beeinflußbarkeit eines erblichen Prozesses durch Infektionskrankheiten in entwicklungsphysiologischem Sinne machen zu können, haben wir versucht, die Verhältnisse grobschematisch in Anlehnung an *R. Goldschmidt* darzustellen (Abb. 1 a—c).

Die Abb. 1, die selbstverständlich nur als ein stark vereinfachtes Modell der Reaktionsabläufe eines bestimmten Gens bzw. Genpaares aufzufassen ist, welches die Vielfältigkeit der fördernden und hemmenden Reaktionen der genotypischen Umwelt — *Goldschmidt* spricht in diesem Zusammenhang von einem „kompliziert verzahnten Getriebe" — unberücksichtigt läßt, ist geeignet, die Manifestierung einer Erbanlage entwicklungsphysiologisch zu deuten. Der durch das kranke Genpaar ausgelöste Reaktionsablauf

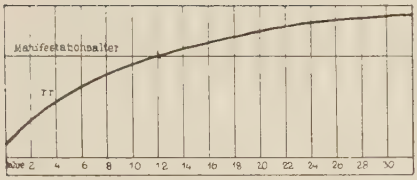


Abb. 1 a.

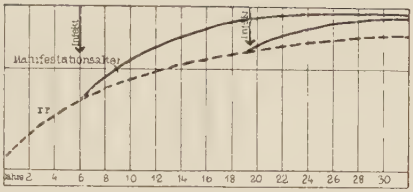


Abb. 1 b.

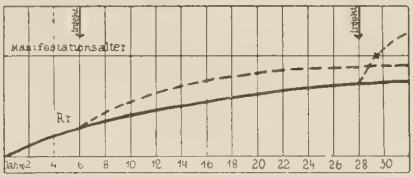


Abb. 1 c.

Abb. 1. a) Reaktionsablauf des kranken Genpaares *rr* nicht durch äußere Einflüsse gestört. Manifestation nach dem 12. Lebensjahr.

Abb. 1. b) Reaktionsablauf des kranken Genpaares 1. vor der Manifestation durch Infekt beschleunigt, daher früherer Beginn als bei 1a; 2. interkurrente Krankheit nach der Manifestation bewirkt raschere Progredienz.

Abb. 1. c) Das heterozygote *r* erreicht unter ungestörten Reaktionsbedingungen nicht die Manifestation. Ein schwerer Infekt im 28. Lebensjahr verändert den Reaktionsablauf, so daß die Krankheit noch im fortgeschrittenen Alter manifest wird. Ein Infekt im 6. Lebensjahr vermag nicht die Manifestierung zu bewirken.

erreicht auf der Abb. 1 a nach dem 12. Lebensjahr die Manifestationsschwelle, von der an die Krankheit klinisch feststellbar ist. Diese Manifestationsschwelle ist aber nach dieser Darstellung nur ein relativer Begriff. Es ist für uns nicht zweifelhaft, daß mit Verfeinerung der klinischen Diagnostik und unter Einbeziehung histopathologischer Untersuchungen auf früheren Stadien schon Zeichen des beginnenden Erbleidens zu finden sind. In Abb. 1 b wird nun die Annahme gemacht, daß dieser Reaktionsablauf dadurch gestört wird, daß einmal vor und in einem anderen Fall nach Erreichen der Manifestationsschwelle eine Infektionskrankheit auf den Organismus einwirkt und dadurch seine Vitalität herabsetzt. Der Reaktionsablauf wird in beiden Fällen beschleunigt. Das muß sich in einem früheren Erreichen der Manifestationsschwelle bzw. in einer rascheren Progression klinisch äußern. Wirkt der Infekt zufällig kurz vor der Manifestierung, dann wird der Eindruck einer „Auslösung" der Erbkrankheit erweckt werden

müssen. An Abb. 1c wird die Annahme gemacht, daß das heterozygote kranke Gen sich nicht völlig rezessiv gegenüber dem normalen Genpartner verhält, sondern einen bestimmten Reaktionsablauf auslöst. Diese Annahme ist in vielfachen genetischen Erfahrungen durchaus begründet. In der Norm wird dieser Reaktionsablauf aber nicht die Manifestationsschwelle erreichen, wenn nicht etwa, wie in unserem Modell, ein starker Infekt auf ihn einwirkt, so daß wir klinisch bei diesem Heterozygoten keine Symptome des ataktischen Syndroms diagnostizieren können. Wir möchten aber die Frage aufwerfen, ob sich nicht histopathologisch am ZNS dieser Heterozygoten Befunde erheben lassen, die den gleichen Charakter, wenn auch in viel geringerer Intensität, wie das anatomische Substrat der hereditären Ataxie aufweisen. Die Lösung dieser Frage ist durchaus möglich, da wir ja einen Teil der Heterozygoten immer kennen, nämlich die Eltern der Kranken. Um Bedenken zu entgehen, es könnte sich ev. um unregelmäßige Dominanz handeln, so daß einer der Eltern auch genotypisch gesund ist, würde es sich empfehlen, zu diesen Untersuchungen nur blutsverwandte Eltern Ataktischer auszuwählen. Es braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden, welche große Bereicherung die menschliche Erbbiologie von einer „lückenlosen Familienforschung" im Sinne von *Curtius* erfahren könnte, die ihren endgültigen Abschluß erst in einer ebenso lückenlosen pathologisch-anatomischen Untersuchung sieht. Dieses Ziel wird ja mit Erfolg bereits in der erbbiologischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung erstrebt (*Patzig*).

Gmelin hat versucht, das Überwiegen der männlichen Kranken gegenüber den weiblichen, das in seiner Zusammenstellung 90 ♂ zu 47 ♀ beträgt — *Rütimeyer* hat schon 1888 auf ein ähnliches Verhältnis von 51 männlichen Kranken zu 39 weiblichen hingewiesen, und *Griffith* fand im gleichen Jahr ein Verhältnis von 86 ♂ zu 57 ♀ — auf die Einwirkung von Infektionskrankheiten zurückzuführen, da er bei den männlichen Kranken fünfmal so häufig das Auftreten der ersten Symptome der Ataxie nach einem Infekt vermerkt fand. Allerdings konnte er nur 24 Fälle, die im Anschluß an eine Infektionskrankheit begonnen hatten, anführen. Er wirft die Frage auf, ob etwa bei den mit der „Anlage zur Friedreichschen Ataxie behafteten männlichen Kranken ganz besonders leicht eine den Organismus schwächende Krankheit zum Ausbruch des Leidens führt", zumal ja Knaben überhaupt weniger widerstandsfähig seien.

Die Gesamtzahl der von *Gmelin* verarbeiteten Fälle ist zu klein, so daß die Geschlechtsdifferenz, die er fand, noch in den Bereich des dreifachen mittleren Fehlers fällt. Wir haben daher an unserem großen Material diese Frage noch einmal nachgeprüft. Unter 1485 Kranken mit hereditärer Ataxie sind 839 männlich, und 646 weiblich, d. h. 56,5% ♂ : 43,5% ♀. Der dreifache Fehler für diese Prozentzahl errechnet sich nach der Formel

$$3m = 3\sqrt{\frac{P_0\% \cdot P_1\%}{n}} \text{ auf } \pm 3{,}87\%.$$

Danach dürfen wir die Differenz, die wir gefunden haben, nicht mehr als zufällig betrachten. Wir haben weiter untersucht, ob sich *Gmelins* Vermutung bestätigen läßt, daß das Überwiegen der männlichen Kranken auf eine häufigere Manifestierung durch eine Infektionskrankheit zurückzuführen ist. Für diese Berechnung ließen sich nur 956 Fälle verwerten, da bei den übrigen, die früheren Generationen angehören, keine genauen Angaben über den Beginn der Krankheit gemacht waren. Da die männlichen Individuen besonders im ersten Lebensjahrzehnt durch Infektionskrankheiten stärker gefährdet sind als weibliche, haben wir diese 956 Fälle in drei Altersgruppen geteilt. Die erste Gruppe umfaßt die Patienten, die bis zum 10. Lebensjahr erkrankt sind, die zweite, welche vom 11.—30. Lebensjahr krank wurden, und die dritte jene, die erst jenseits dieses Alters die ersten Symptome bemerkten. Über das Ergebnis berichtet die Tabelle 5 (s. S. 236).

Auch aus diesem verkleinerten Material ist ein gesichertes Überwiegen der männlichen Kranken über die weiblichen ersichtlich im Verhältnis von 56,2% ♂ : 43,8% ♀ ± 4,8%. Nach einem Infekt erkrankten davon 14,52% ± 4,56% ♂ und 11,9% ±4,74% ♀. Es ist also keine unterschiedliche Einwirkung von Infektionskrankheiten bei beiden Geschlechtern nachweisbar, auch wenn man das Material in verschiedene Altersgruppen unterteilt, so daß *Gmelins* Erklärungsversuch für das Überwiegen der männlichen Kranken hinfällig wird.

Um das Mehr an männlichen Kranken zu erklären, prüften wir unsere zahlreichen Stammbäume darauf, ob es etwa einen geschlechtsgebunden-rezessiven Biotyp der hereditären Ataxie gibt, wie *Smith Ely Jeliffe* behauptet hat. Für diese Meinung ließen sich jedoch keine Belege beibringen, worauf noch an anderer Stelle ausführlicher eingegangen wird.

Tabelle 5.

Geschlecht	Kranke insgesamt	davon nach Infekt erkrankt	Beginn der hereditären Ataxie					
			bis zum 10. Jahr	davon nach Infekt	bis zum 30. Jahr	davon nach Infekt	nach dem 30. Jahr	davon nach Infekt
♂	537	78 = 14,52% ± 4,56%	237	45 = 18,98% ± 9,09%	225	30 = 13,3% ± 6,78%	75	3
♀	419	50 = 11,9% ± 4,74%	202	29 = 14,35% ± 5,01%	181	20 = 11,04% ± 6,99%	36	1
insgesamt	956	128 = 13,4% ± 3,3%	439	74 = 16,8% ± 5,34%	406	50 = 12,3% ± 4,89%	111	4
Verhältnis von ♂ : ♀	56,2 : 43,8 ± 4,8%	60,9 : 39,1 ± 12,96%	54 : 46 ± 7,14%	60,8 : 39,2 ± 17,04%	55,4 : 44,6 ± 7,41%	60 : 40 ± 20,79%	67,5 : 32,5 ± 13,35%	

Das Überwiegen von kranken Männern könnte auf einen Auslesefehler zurückzuführen sein, in dem Sinne, daß männliche Kranke eher in die Behandlung kommen, da sie ja in der Erwerbsfähigkeit eingeschränkt werden. Eine solche Beeinflussung der Geschlechtsrelation droht vor allem durch die sogenannten „isolierten" Fälle. Nach Abzug von 253 derartigen Einzelfällen — 159♂ und 94♀ (= 62,9% ♂ : 37,1% ♀ ± 9,12%) — bleibt aber noch immer ein Übermaß männlicher Kranker bestehen im Ausmaß von 680♂ : 552 ♀ = 55,1% ♂ : 44,9% ♀ ± 4,26%.

Man hat vielfach die „sporadischen" Krankheitsfälle in einen Gegensatz zu den „familiären" gebracht, obwohl sie sich durch den rezessiven Erbgang bei einer kleinen Nachkommenschaft zwanglos erklären. Dementsprechend hat man auch Hypothesen konstruiert, die eine verschiedene Wirksamkeit von Infektionskrankheiten auf „isolierte" und „familiäre" Fälle beweisen sollen. *Friedmann*, der einen früheren Krankheitsbeginn bei den familiären Fällen fand, argumentierte, daß das hereditär-familiäre Auftreten eine im ganzen schwerere krankhafte Belastung des ZNS bedeute, „so daß die eventuellen auslösenden schädigenden Momente schon viel früher zu einer merklichen Funktionsstörung führen, während bei den sporadischen Fällen diese krankhafte Anlage weniger extensiv und intensiv vorhanden ist . . .". Und *Walter* und *Röse* sprachen sich noch eindeutiger in diesem Sinne aus: „Je mehr Erkrankte also der Belastete in seiner Aszendenz aufzuweisen hat, um so geringer ist auch sein Widerstand Infektionskrankheiten gegenüber, um so — auf gewöhnliche Verhältnisse berechnet — harmloser braucht dann weiter die Infektion zu sein, um die Krankheitsanlage zu manifestieren, und um so sicherer wird der Belastete demgemäß erkranken". Aus unserem Material geht jedoch hervor, daß von einer derartigen verschiedenen Beeinflussung gar keine Rede sein kann. Unter 128 Fällen von hereditärer Ataxie, die nach einem Infekt begannen, waren 65 sog. isolierte Fälle = 51%, obwohl die „sporadischen" Fälle überhaupt nur 17% des gesamten Materials ausmachen. Wir fanden also eher das Gegenteil bestätigt, eine häufigere Auslösung durch Infekte bei isolierten Fällen, ohne daß wir jedoch dem eine besondere Bedeutung beimessen wollen.

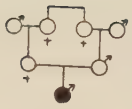
Bisher gingen wir nur von der Annahme aus, daß durch Infektionskrankheiten erblich bedingte Reaktionsabläufe lediglich eine *Beschleunigung* erfahren könnten, die sich in einer früheren Manifestierung und in einer rascheren Progression äußern würde.

Es ist aber auch denkbar, daß durch Infekte die Reaktion in eine andere Richtung gedrängt werden kann, daß ihnen also eine pathoplastische Bedeutung beizumessen ist. Verschiedene Infektionskrankheiten zeigen ja als Leitsymptome oder als Komplikation Erscheinungen von seiten des ZNS, die bis zu einem bestimmten Grade für den besonderen Infekt spezifisch sind, da die einzelnen Erreger und Virusarten bzw. deren Toxine eine Affinität zu differenten Zentren oder Bahnen des ZNS zu besitzen scheinen. Wir konnten jedoch keinen Beweis dafür finden, daß der erbliche degenerative Prozeß in seiner Lokalisation beeinflußbar wäre in dem Sinne, daß er Nervenbahnen oder Gehirnzentren bevorzugte, die durch irgendeinen Infekt etwa disponiert wären. Umgekehrt zeigen aber die Forschungen der letzten Jahre immer klarer, wie sehr die Reaktion auf Infekte und der Verlauf fieberhafter Erkrankungen von der individuell verschiedenen Konstitution, der „prämorbiden Persönlichkeit" der Kranken bestimmt werden. Die Erforschung der Verwandtschaft von Paralytikern durch *H. Luxenburger, K. Troeger* u. a. und ebenso die Untersuchung der Sippen von juvenilen Tabikern durch *Curtius* und *Schlotter*, sowie die Befunde, die *Haas* bei den Angehörigen von juvenilen Paralytikern erhoben hat, scheinen den alten Streit — neurotropes Virus (Levaditi) oder Organdisposition — endlich zugunsten der zweiten Anschauung entschieden zu haben. Auf die Abhängigkeit des Verlaufs der Pneumonie im Kindesalter von der neuropathischen Konstitution haben *Bergmann* und *Kochmann* aufmerksam gemacht. Und *Curtius* und *Wallenberg* (1934) haben überzeugend dargetan, daß bei der Entstehung des Pneumonie-Delirs eine „pathologische Erbkonstitution des Zentralnervensystems" eine bedeutende Rolle spielt, und daß sogar „verschiedentlich die prämorbide Persönlichkeitsstruktur dem psychotischen Syndrom ihren Stempel aufdrückt". *Bonhoeffer* hat allerdings schon 1912 darauf hingewiesen, daß „individuelle endogene Faktoren" die Symptomengruppierung und das Krankheitsbild symptomatischer Psychosen beeinflussen (vgl. dazu auch *Seelert* 1919 und *Beck* 1930).

Die Symptome des infektiösen Prozesses des ZNS können sich vollständig zurückbilden, während gleichzeitig sich die ganze Symptomatologie der hereditären Ataxie ausbildet. *Erlenmeyer* beschrieb die Krankheit eines Kindes (Stammb. 13), dessen Eltern Geschwisterkinder waren, und das mit 5 Jahren im Anschluß an eine Leptomeningitis an Friedreichscher Ataxie erkrankte. Die Lähmung des rechten Abduzens und die Pupillendifferenz, die

Stammbaum 13 (*Erlenmeyer*).

Friedreichsche Ataxie u. Leptomeningitis.



durch die Meningitis bedingt waren, bildeten sich im Verlauf von einigen Monaten wieder vollständig zurück. In anderen Fällen bleiben Reste der entzündlichen oder toxischen Erkrankung des ZNS *neben* der hereditären Ataxie bestehen. *Salus* veröffentlichte einen Fall von Friedreichscher Ataxie (Stammb. 14), der sich im Anschluß an

Stammbaum 14 (*Salus*).

Friedreichsche Ataxie und Encephalitis epidemica.

eine Enzephalitis epidemica entwickelt hatte. Die Salivation und die Charakterveränderung — der Patient war jähzornig, aufbrausend, leicht erregbar —, die 10 Jahre nach der Enzephalitis bestanden, könnten als deren Folgen gedeutet werden. Jedoch erwähnt auch *Salus* mit Recht, daß Störungen der Speichelsekretion auch in anderen Fällen von Friedreichscher Krankheit beschrieben worden sind.

Sehr bemerkenswert scheint uns die Beobachtung von *Mussio-Fournier* und *Agorio* (Stammb. 15). Drei Geschwister erkrankten

Stammbaum 15 (*Mussio F.*).

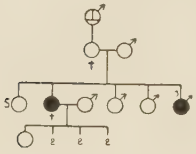
Friedreichsche Ataxie und Encephalitis epidemica bei 1.

mit 9, 8 und 7 Jahren nach einer Enzephalitis epidemica (während der Epidemie 1918 in Uruguay) an der Friedreichschen Ataxie. Der endogene Charakter der Krankheit wird dadurch erwiesen, daß der Vater und einer seiner Brüder an der gleichen Krankheit litten. Das Besondere an diesem Fall ist, daß bei sämtlichen Geschwistern eine Parese der Augen bei Aufwärtsbewegungen bestand. Da aber bei den drei Geschwistern und bei dem Vater, der keine Enzephalitis durchgemacht hatte, die gleiche Lähmung beobachtet wurde, müssen wir sie als einen Teil des hereditären Symptomenkomplexes ansehen und nicht als Folge der Enzephalitis epidemica, die ja häufiger Augenmuskellähmungen verursacht.

Die *Lues* hatten wir aus dem Rahmen der übrigen Infektionskrankheiten herausgenommen, da über ihre Beziehungen zur hereditären Ataxie eine zahlreiche Literatur vorliegt, die eine eingehendere Auseinandersetzung erfordert. Kürzlich hat *Hallervorden* die möglichen Zusammenhänge von Lues und hereditärer

Ataxie ausführlich erörtert und in überzeugender Weise zu diesem Fragenkreis Stellung genommen. Symptomatologisch bestehen Ähnlichkeiten zwischen der hereditären Ataxie und der Tabes, so daß differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen können, die oft ohne serologische Untersuchungsbefunde kaum zu entscheiden sind.

Mitteilungen über erworbene Syphilis bei hereditär Ataktischen sind recht selten, was sich ja aus der geringeren Exposition infolge frühzeitigen Siechtums durch den erblichen Prozeß erklärt. *Déjérine* beobachtete Friedreichsche Ataxie bei zwei Geschwistern (Stammb. 16), die in früher Jugend begann. Der kranke Bruder



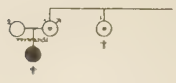
Stammbaum 16 (*Déjérine*).

Friedreichsche Ataxie und erworbene Syphilis bei 3.

1. Alkoholiker.
2. Fehlgeburten im Alter von 3 Wochen bis 6 Monaten.

erwarb dazu mit 24 Jahren noch eine Syphilis. Bei der Untersuchung mit 28 Jahren fanden sich bei ihm als Zeichen einer Neurolues Ungleichheit der Pupillen und reflektorische Pupillenstarre, die sich der Symptomatologie der hereditären Ataxie aufgepfropft hatten. Auffällig, aber nicht ungewöhnlich ist die kurze Zeitspanne zwischen dem luischen Infekt und der Ausbildung neurologischer Symptome. Lanzinierende Schmerzen und Sensibilitätsstörungen, die in dieser Form nur selten bei der Friedreichschen Krankheit beobachtet werden, bestanden auch bei der Schwester, so daß wir in diesem Falle diese Zeichen nicht als syphilitisch bedingt ansehen dürfen. Wir müssen vielmehr die beiden Fälle zu jener Gruppe der hereditären Ataxie rechnen, die von *Mollaret* und *Cachin* als „forme radiculo-cordonnale postérieure" der Friedreichschen Krankheit besonders herausgehoben worden ist.

Das Nebeneinander von erblicher Ataxie und Lues cerebrospinalis finden wir auch in einem Fall von *Jiwkowa Ljuba* (Stammb. 17). Bei der einzigen Tochter aus einer Geschwisterkinderehe be-



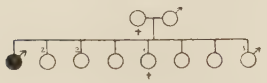
Stammbaum 17 (*Jiwkowa L.*).

Friedreichsche Ataxie und erworbene Syphilis.
Eltern: Geschwisterkinder,

1. An tuberkulösem Rückenmarkstumor †.
2. Aderhauttuberkulose.
3. Epilepsie.

gannen mit 17 Jahren die Symptome der hereditären Ataxie. Mit 21 Jahren bekam sie ein papulöses Syphilid. Zu dem erblichen Krankheitsbild kamen nun noch Störungen von seiten der Augen hinzu: Ptose des rechten Lides, Parese der Recti interni, Rect. sup., Obliqui sup., Pupillendifferenz und träge Lichtreaktion. Die Wassermann-Reaktion im Blut war ++++, im Liquor ++. Nach einer Behandlung mit Salvarsan und Neostrontiuran bildeten sich die Lähmungen der Augenmuskeln wieder vollkommen zurück. Der übrige Befund blieb unverändert

Im Fall I von *Körner* wurden die ersten Zeichen der Friedreichschen Ataxie mit 17 Jahren manifest (Stammb. 18). Mit 29 Jahren



Stammbaum 18 (*Körner*).
Friedreichsche Ataxie und erworbene Syphilis.

1. Fußdeformität.
2. † im Säuglingsalter.
3. † an Gehirnkrämpfen.

zog sich der Patient eine Lues zu. Bei der Untersuchung mit 30 Jahren bestand neben dem noch nicht voll entwickelten Friedreichschen Symptomenkomplex eine Anisokorie, eine Entrundung der Pupillen. Die Reaktion auf Licht und Konvergenz war prompt. Wa.R. im Blut stark positiv, im Liquor Wa.R. von 0,2 an +, Nonne-Apelt: geringe Opaleszenz, starke Lymphozytose. Fünf Jahre später, nachdem der Patient Salvarsankuren durchgemacht hatte, war das endogene Leiden weiter fortgeschritten (z. B. war noch horizontaler und vertikaler Nystagmus hinzugekommen). Die Pupillen waren aber jetzt normal, die Reaktion auf L. und C. prompt. Wa.R. im Blut +++ (Liquor nicht untersucht).

Besserung des ataktischen Ganges nach antisyphilitischer Behandlung beobachtete *Hadden* bei einem luisch infizierten Patienten, der ebenso wie sein Bruder an einer zerebellaren Ataxie litt

Stammbaum 19 (*Hadden*).
Cerebellare Ataxie und Syphilis bei 1.
Ein Onkel mütterlicherseits kann schlecht gehen.

(Stammb. 19). Die Symptome waren bei dem syphilitischen Bruder stärker ausgeprägt als bei dem anderen, da bei ihm die Krankheit schon früher begonnen hatte. Die Befunde an den Augen waren normal. Wa.R. im Liquor war bei dem einen stark

positiv. Bei beiden Brüdern war enzephalographisch eine ausgesprochene Atrophie des Cerebellum und des parietalen Lappens nachweisbar. Die Rindenfurchen waren bei dem Bruder mit Syphilis weniger deutlich.

Stammbaum 20 (*Einhorn*).

Friedreichsche Ataxie und Syphilis bei 4.

1. Klagen neurasthenischer Natur. Als Kind Ohrenfluß, jetzt Ohrensausen.
2. „Händezittern". † 38 Jahre an Lungenentzündung.
3. † 2 Jahre an Scharlach.
5. Friedreichsche Ataxie.

Einhorn sah drei Geschwister (Stammb. 20) mit Friedreichscher Krankheit, von denen eins luetisch war. Die ersten Zeichen von Ataxie zeigten sich bei der Patientin mit 21 Jahren. Außerdem litt sie an zentraler Taubheit, während bei den beiden kranken Brüdern das rechte Ohr mißgebildet war. Die Pupillen waren ohne Besonderheiten. Wa.R. im Blut ++, der Liquor war völlig normal. Auf eine antisyphilitische Behandlung trat keine Besserung ein. Daher hatte *Einhorn* auch Bedenken, die Taubheit als eine Folge der Lues anzusehen.

Eine Frau aus der großen Familie mit hereditärer Ataxie, die von *Walter* und *Röse* beforscht worden ist, zog sich mit 23 Jahren eine Syphilis zu. Die ersten Zeichen des Familienleidens traten mit 26 Jahren in Erscheinung. Die Symptomatologie unterschied sich bei der Patientin im Alter von 31 Jahren nicht wesentlich von der aller anderen kranken Familienmitglieder. Die Pupillendifferenz und die Herabsetzung der Lichtreaktion wurden auch bei der nicht luetischen aber hereditär-ataktischen Mutter beobachtet.

Ein typisches Friedreich-Bild mit Pupillensymptomen sah *Steinberg* (zit. nach *Popow*) bei einem Kranken mit erworbener Lues.

Schließlich sei auch noch ein Fall von *Dobrochotow* erwähnt, dessen Leiden mit 12 Jahren begonnen hatte, und der sich mit 28 Jahren mit einer Lues infizierte. Bei der Untersuchung im 32. Lebensjahr wurde keine wesentliche Differenz gegenüber den anderen kranken Familienangehörigen gefunden.

Die Bedeutung der angeborenen Syphilis für die Ätiologie der hereditären Ataxie wird noch immer lebhaft diskutiert. *Popows*

extremer Standpunkt, daß ihre Grundursache möglicherweise immer eine kongenitale Lues sei, wird kaum allgemeine Anerkennung finden. *Fickler* hat 1911 schon einmal diese Frage aufgeworfen. Wenn auch gelegentlich die Wa.R. im Blut und Liquor negativ ausfällt, so ist man aber doch berechtigt, aus den zahlreich vorliegenden Blut- und Liquoruntersuchungen bei hereditärer Ataxie, über welche Tabelle 6 unterrichtet, diese Anschauung von *Popow* zurückzuweisen.

Tabelle 6.

Die vier Reaktionen bei hereditärer Ataxie.

Art der Reaktion	Gesamtzahl der Untersuchungen	davon	
		neg.	pos.
Wa.R. im Blut	157	140	17
Wa.R. im Liquor	133	126	7
Nonne-Apelt bzw. Pandy	105	86	19
Pleozytose	115	105	10

Eine große Schwäche seiner Theorie ist auch *Popow* nicht entgangen. Das Vorliegen einer Lues congenita allein könnte nie die familiären Fälle der angeborenen Syphilis unter dem Erscheinungsbild des ataktischen Syndroms erklären, da es unwahrscheinlich ist, daß die syphilitische Infektion gleich bei mehreren Geschwistern eine elektive Affinität zu bestimmten Systemen des ZNS aufweist, die dazu noch von der üblichen Ausbreitung des Rückenmarksprozesses bei luischen Affektionen abweicht. Solche familiären Fälle veröffentlichten *Bayet, Spiecker, Popow, Bechterew* (zit. nach *Popow*), *Benelli*. Demgegenüber wurden bei Untersuchungen kongenital luetischer Geschwisterschaften in der Regel eine Vielgestaltigkeit der Krankheitsbilder entsprechend den verschiedenen Angriffsflächen des infektiös-toxischen Agens gefunden (*Nonne, Sarbó* u. a.). Zur Erklärung derartig stereotyper Krankheitsbilder bei mehreren Familienangehörigen mißt *Popow* doch einem erblichen Moment, der Konstitution, eine gewisse Bedeutung bei. Die kongenitale Lues führe bei gleich konstitutionell veranlagten Familienmitgliedern zu analogen Veränderungen des ZNS. Mit der Anerkennung dieser Organdisposition, die sich sogar auf bestimmte Zentren und Bahnen des Nervensystems erstreckt,

rückt *Popow* mit Recht von der rein exogenen Ätiologie der hereditären Ataxie durch die Lues ab zu einer Auffassung, nach der „endogen" und „exogen" sich nicht ausschließen, „sondern vielmehr stets im Verhältnis umgekehrter Proportionalität zueinander stehen" (*Kehrer*). Immerhin glauben wir aber, daß *Popow* die endogene Komponente zu gering einschätzt.

Die Fälle von *Bayet* und *Bouché*, über deren Familiengeschichte Stammbaum 7 orientiert, zeigten bezüglich des ataktischen Syndroms eine weitgehende Ähnlichkeit: statische und motorische Ataxie, bei drei Fehlen der Sehnenreflexe, bei einer Schwester Steigerung, Skoliose, Fußdeformität, fehlende oder unbedeutende Sensibilitätsstörungen, normale Pupillenbefunde, keine Veränderungen des Augenhintergrundes. Dazu kamen noch bei allen vier luische Symptome, die aber recht variabel sind: Narben am ganzen Körper, zwei hatten ein Gumma, ein Bruder in der Regio calcanea, eine Schwester an einer Mandel, zwei hatten Reste einer Keratitis interstitialis. Diese syphilitischen Erscheinungen reagierten zum Teil prompt auf antiluetische Behandlung. Die Familie ist auch noch in anderer Hinsicht interessant: zwei Geschwister wiesen eine fehlende Perforation des äußeren Gehörganges auf, einen Befund, den auch *Guillain, Mollaret* und *Aubry* in einem anderen Fall von hereditärer Ataxie beobachteten. Zwei Geschwister zeigten einen Strabismus, den wir im Zusammenhang mit der gleichzeitig bestehenden verschiedenen Irispigmentierung auf einen Status dysraphicus des Halsmarks (*Passow*) zurückführen möchten.

Spiecker (zit. nach *Jiwkowa Ljuba*) sah drei Geschwister mit angeborener Syphilis, von denen zwei alle Zeichen von Friedreichscher Ataxie darboten.

Auch in den familiären Fällen von *Popow* (Stammb. 21) bestand eine auffällige Übereinstimmung des neurologischen Befundes. Das Vorhandensein einer Lues congenita war durch die positive Wassermann-Reaktion im Blut und durch eine Lues condylomatosa hereditaria bei zwei Geschwistern sichergestellt.

Stammbaum 21 (*Popow*, 1925).

1. Wa.R. im Blut +++, Nervensystem o. B., 2 Fehlgeburten.
2. Wa.R. Ø.
3. † mit 25 Jahren an Lungentuberkulose.

Die erbliche Grundlage des ataktischen Syndroms im Fall von *Benelli* (Stammb. 22) wird schon durch die Blutsverwandtschaft der Eltern sehr wahrscheinlich gemacht. Leider ist nur die Krankengeschichte eines Bruders veröffentlicht, der abweichend von seinen beiden kranken Schwestern noch an Infantilismus litt. Die Wassermann-Reaktion im Blut und Liquor war bei ihm positiv. Über die serologischen Befunde bei den beiden Schwestern besitzen wir keine Angaben. Ob der Infantilismus etwa eine Folge der angeborenen Syphilis ist, können wir nicht entscheiden, da derartige innersekretorische Störungen auch bei nicht luetischen Ataktikern wiederholt beobachtet worden sind. An anderer Stelle werden wir auf die inkretorischen Störungen bei erblicher Ataxie ausführlich eingehen.

Stammbaum 22 (*Benelli*).

Eltern: Geschwisterkinder.
1. Leukoplakia buccalis.
2. Friedreichsche Ataxie und Infantilismus, Wa.R. im Blut und Liquor +.
3. Friedreichsche Ataxie ohne Infantilismus.

Die auffällige intrafamiliäre Übereinstimmung des ataktischen Syndroms im Gegensatz zu der Mannigfaltigkeit der luetischen Symptome berechtigen uns zu dem Schluß, daß in den angeführten Fällen nur ein zufälliges Zusammentreffen eines endogenen Leidens mit der kongenitalen Lues vorliegt, und daß der Syphilis hier keine andere Bedeutung zukommt, als wir sie früher für die anderen Infektionskrankheiten hervorgehoben haben.

Weit schwieriger gestaltet sich die Analyse der „solitären" Fälle von ataktischem Symptomenkomplex und Lues congenita, die verhältnismäßig zahlreich veröffentlicht sind. Bei einigen davon handelt es sich zweifellos auch nur um ein zufälliges Zusammentreffen. Das wird durch eine Beobachtung von *Simon* eindeutig belegt. Bei einem 10jährigen Knaben, der als Zeichen einer kongenitalen Lues Narben am Körper, Keratitis, chronischen Schnupfen seit schon sehr langer Zeit aufwies, hatte sich vom 5. Lebensjahr an das klinische Bild einer Friedreichschen Krankheit entwickelt. Bei der Obduktion fanden sich die „typischen Läsionen der Friedreichschen Krankheit". In den meisten Fällen läßt sich aber wegen Fehlens der anatomischen Untersuchung kein sicheres Urteil fällen. Das klinische Bild kann völlig dem der Friedreichschen Ataxie entsprechen, während die Ätiologie

und Pathogenese durchaus anderer Natur sind. Es sei hier erinnert an das, was wir oben über heterogene Krankheitsgruppen ausgeführt haben. *Oppenheim* und *Schob* sprachen daher von „Friedreich-ähnlichen Krankheitsbildern" und *Nonne, Dawidenkow, Kroll, Guber-Griz, Popow* u. a. hoben hervor, daß die Friedreichsche Krankheit in einigen Fällen als ein Syndrom betrachtet werden müßte, das u. a. auch durch eine konnatale Lues hervorgerufen werden könne. In manchen Fällen ist es ex iuvantibus möglich, die Ursache des Syndroms zu erkennen. *Dreyer-Dufer* und *Moussous* veröffentlichten Fälle von angeborener Syphilis, die unter dem Bilde der Friedreichschen Krankheit verliefen, und die nach antiluetischer Behandlung geheilt (*Dreyer-Dufer*) bzw. gebessert wurden. Auch *Svejcar* erzielte bei einem Kinde mit „Friedreich-Syndrom bei Lues hereditaria", die serologisch bestätigt war, eine weitgehende Besserung. Wir erwähnen ferner noch *Linder, Popow* und *Beyrne*, die nach spezifischer Therapie eine Besserung der Symptome beobachteten. Den eindeutigen Beweis, daß durch eine Lues das Friedreich-Syndrom nachgeahmt werden kann, lieferte *Gianelli*. Ein kongenital luetisches Kind zeigte seit der ersten Kindheit Bewegungsstörungen, die sich immer mehr zum Bilde der Friedreichschen Krankheit entwickelten. Außerdem bestanden innersekretorische Störungen, Iritis, Chorioretinitis und Pupillensymptome. Die Patientin war dazu schwerhörig und zeigte einen erheblichen Intelligenzdefekt. Der Autor nahm eine echte Friedreichsche Krankheit an, deren Ursache die kongenitale Lues sei. Die histologische Untersuchung zeigte überraschend eine chronische sklerosierende Meningo-Enzephalo-Myelitis mit Pachymeningitis spinalis, typische syphilitische Gefäßveränderungen an den Meningen, dazu noch Degenerationen in den Hintersträngen, die an Befunde bei Tabes dorsalis erinnerten. Noch eindrucksvoller ist der Fall, den *Ostertag* und *Müller* (zit. nach *Hallervorden*) veröffentlichten. Eine 45-jährige imbezille Frau litt an einer so charakteristischen zerebellarataktischen Gangstörung, daß sie in einem Lehrbuch der Nervenkrankheiten als Beispiel einer zerebellaren Ataxie abgebildet wurde. Die Wassermann-Reaktion war im Blut und Liquor negativ. Die histologische Untersuchung zeigte überraschend, daß es sich um eine „altgewordene" juvenile Paralyse gehandelt hat.

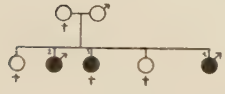
Diese Beobachtungen und die von *Simon* zeigen eindringlich, welche Kritik man bei der Diagnose mancher Nervenleiden walten lassen muß. Erschwert wird die Differentialdiagnose dadurch,

daß in dem Symptomenkomplex der hereditären Ataxie das eine oder andere Zeichen fehlen oder vorkommen kann. Selbst die Chorioiditis, die im Krankheitsbild der erworbenen und angeborenen Lues recht bekannt ist und in erster Linie an das Vorliegen einer derartigen Krankheit denken lassen muß, ist von *Lennmalm* (Stammb. 23) und *Mollaret* (Fall 19, Stammb. 24) bei zweifelsfreien Fällen von hereditärer Ataxie beobachtet worden. Auch *Schob* (1921) sah einen solchen Fall, auf den in einem anderen Zusammenhang später noch eingegangen werden soll.

Stammbaum 23 (*Lennmalm*).

Noch fünf weitere Verwandte der Mutter litten an Ataxie.

1. Augen o. B.
2. Sehvermögen sehr herabgesetzt, Augenbewegungen nach oben nicht möglich.
3. Chorioiditis, Opticusatrophie, Ptosis, Augenbewegungen nach oben unmöglich.



Stammbaum 24 (*Mollaret* [Fall 19]).

1. Chorioretinitis besonders rechts, Katarakt links. Blut und Liquor völlig normal.
2., 3. ebenso erkrankt wie 1.

Ebenso epileptiforme Anfälle, die neben einer Reihe von anderen Symptomen u. a. auch von *Oppenheim* als eine „sichere Handhabe für die Unterscheidung der Lues cerebrospinalis von der hereditären Ataxie" angesehen wurde, fanden wir so häufig beim hereditär-ataktischen Syndrom, daß sich eine ausführlichere Stellungnahme dazu rechtfertigt.

Auf Grund dieser Tatsachen müssen wir *Bouché* für die Mehrzahl der Fälle völlig beipflichten, wenn er bezüglich der Syphilis und (nach seiner Auffassung) auch der anderen Infektionskrankheiten gesagt hat: „elles ne pourront que *simuler* (gesperrt vom Ref.) dans les grandes lignes l'aspect clinique de l'affection, jamais elles n'en susciteront les lésions anatomiques caractéristiques". *Schob* jedoch möchte nicht ausschließen, daß eine kongenitale Lues Krankheitsbilder erzeugen könne, „deren morphologisches Substrat eine systematische ‚progressive parenchymatöse Degeneration, dem der heredodegenerativen Kleinhirnatrophie völlig gleicht". *Popow* verlangt aber mit Recht, daß derartige Fälle anatomisch begründet werden.

Außer auf dem Wege über die Beeinflussung bestimmter normal entwickelter Zellkomplexe und Fasersysteme durch das Syphilisgift könnte gelegentlich auch einmal das histologische Substrat der Friedreichschen Krankheit dadurch hervorgerufen werden, daß auf einem frühembryonalen Stadium die normale Entwicklung der betreffenden Nervenzellen und ihrer Bahnen verhindert wird (*Dawidenkow*). Wie die Ausbildung der Nierenglomeruli und der Lungenalveolen durch eine kongenitale Lues unterdrückt werden kann, so besteht auch die Möglichkeit, daß auf dem Boden einer angeborenen Syphilis Entwicklungsstörungen des ZNS auftreten, die sich als Hypoplasie bestimmter Hirnteile äußern (*P. Ernst*). Wenn eine derartige Hypoplasie nicht nur auf einer Hypotrophie, einem Defekt des Zellwachstums beruht, sondern auch auf einem Defekt der Zelldifferenzierung, wofür *Estable* den Ausdruck „Hypozytomorphose" geprägt hat, wird man mit der Neigung zu sekundären degenerativen Prozessen rechnen dürfen. In zahlreichen Fällen von hereditärer Ataxie wurde bei der Obduktion eine abnorme Kleinheit des Cerebellum gefunden, die oft schon in so frühen Stadien beobachtet werden konnte, daß man eher an eine Hypoplasie des Organs als an eine Atrophie denken muß. *David* stellte bei zwei Geschwistern durch die Enzephalographie schon sechs bzw. sogar ein Jahr nach dem Krankheitsbeginn eine starke Verkleinerung fest.

Schließlich ist noch die Frage aufgeworfen worden, ob die Syphilis durch keimschädigende Wirkung Mutationen hervorrufen kann, die eine hereditäre Ataxie bedingen (*Hanhart, Dawidenkow*). Wenn auch nach *Peiper* (zit. nach *Lenz*) bisher keine sicheren Belege für das Vorkommen einer Keimschädigung durch Syphilis vorliegen, so läßt sich aber nach *Lenz* diese Möglichkeit nicht ablehnen. Da jedoch die experimentelle Mutationsforschung (*Muller, E. Baur, Stubbe, Timoféeff* u. a.) gezeigt hat, daß der größte Teil der Mutationen sich rezessiv verhält, muß man sich klar darüber sein, wann solche Mutationen sich zum ersten Male offenbaren können. Diese Überlegung vermißt man bei einigen Autoren, die sich mit der Frage der Keimschädigung beim Menschen befaßt haben. Bei Untersuchungen über die Nachkommenschaft von Trinkern werden immer wieder die Kinder auf Keimschädigungen untersucht (z. B. *Pohlisch*) und man vergleicht die Gruppen, die *vor* der Trunksucht und *nach* Beginn derselben gezeugt sind (*Bratz* u. *Panse*). In ähnlicher Weise hat *Pohlisch* die

Frage der Keimschädigung durch Morphium behandelt. Wie das Schema von *Lenz* (Abb. 2) zeigt, können rezessive, nicht geschlechtsgebundene Erbänderungen erst in der 4. Generation manifest werden, und das auch nur bei Inzucht.

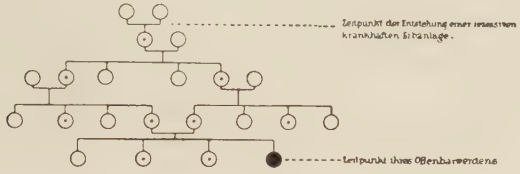


Abb. 2.

Schema des ersten Auftretens einer rezessiven krankhaften Anlage (aus: *Baur, Fischer, Lenz,* Menschliche Erblehre, Fig. 195).

Die falsche Vorstellung, daß die krankhafte Anlage erst in der Elterngeneration entstanden ist, findet man in der älteren Literatur über die hereditäre Ataxie mehrfach. Aber auch kürzlich hat *R. Wahn* noch bei der Veröffentlichung von zwei ataktischen Geschwistern, in deren Aszendenz und Seitenverwandtschaft keine ähnlichen Krankheiten vorgekommen, und deren Eltern nicht blutsverwandt sind, den Schluß gezogen, daß die Erbänderung erst in der Elterngeneration aufgetreten sein kann. Das Schema von *Lenz* beweist die Unmöglichkeit dieser Annahme. Wie man zum Nachweis des Zeitpunktes der Entstehung einer Mutation beim Menschen vorgehen muß, hat *Hanhart* gezeigt, dem es bei seinen schon oben erwähnten umfangreichen Studien über die hereditäre Ataxie durch die Beforschung einer ganzen Population gelungen ist, in einer Sippschaft das Ahnenpaar zu ermitteln, das um 1600 gelebt hat, und dessen einer Teil als der „Urheber der spezifischen Veränderung des Keimplasmas" angesehen werden muß.

Diese Untersuchung über die Beziehungen der Infektionskrankheiten zur hereditären Ataxie führt uns zu dem Ergebnis, daß die Anlage bzw. die verschiedenen Anlagen zur erblichen Ataxie eine ganz spezifische Wirkung entfalten, und daß sie nicht eine allgemeine „Organminderwertigkeit" des ZNS bewirken. Sonst müßte man erwarten, daß die Kranken häufiger von den bekannten zerebralen Komplikationen der Infektionskrankheiten befallen werden. Die Fälle, bei denen der hereditären Ataxie eine

Enzephalitis epidemica oder eine Lues cerebrospinalis vorausging, zeigen weiterhin an, daß diese Anlagen sich nicht in dem Teil des ZNS manifestieren, der durch eine vorherige infektiös-toxische Schädigung eine Herabsetzung seiner Vitalität erfahren hat. Andererseits sehen wir aber auch, daß das Wort des *Paracelsus*: „Die Syphilis nimmt bei jedem Menschen den Charakter derjenigen Krankheit an, zu der er durch Erblichkeit und andere prädisponierende Momente neigt" (zit. nach *Meggendorfer*) mindestens nicht immer zutrifft. Fanden wir doch im Schrifttum einige Fälle, in denen die hereditäre Ataxie und eine Lues nervosa von gewöhnlicher Lokalisation nebeneinander bestanden und bei denen die luischen Symptome durch antisyphilitische Behandlung verschwanden, während der erbliche degenerative Prozeß fortschritt. Auch *Kehrer* kam in seiner Monographie über die Chorea zu dem Ergebnis, daß nach den bisherigen Beobachtungen gelegentlich eine progressive Paralyse und eine Chorea beim gleichen Individuum „hinsichtlich Beginn und Verlauf voneinander unabhängig sind".

Der Reaktionsablauf des kranken Gens bzw. Genpaares im Sinne von *Goldschmidt* kann durch interkurrente Krankheiten eine Beschleunigung erfahren. Eine qualitative Beeinflussung des Krankheitsbildes der hereditären Ataxie durch Infektionskrankheiten, d. h. eine pathoplastische Bedeutung derselben konnten wir nicht feststellen. Das Fehlen einer höhergradigen Beeinflußbarkeit der Erbanlage durch exogene Momente (Infekte) spricht dafür, daß es sich um „umweltstabile Gene" (*Just*) handelt.

Die Penetranz, deren Abhängigkeit von äußeren Faktoren *Timoféeff* gezeigt hat, wird bei den Genen, die die hereditäre Ataxie verursachen, nicht durch Infektionskrankheiten beeinflußt. Die Prozentzahl der kranken Geschwister entspricht durchaus der Erwartung, wie wir später noch beweisen werden.

Die Wirkung der Infektionskrankheiten auf den Reaktionsablauf des bzw. der Gene ist nicht spezifisch. Auch physiologische Vorgänge können eine ähnliche Wirkung entfalten. So wurde eine Verschlimmerung der Krankheit bzw. deren „Beginn" in dem von uns oben dargelegten Sinne nach einer Gravidität mehrmals beobachtet (*Biro, Bowes, Dawidenkow, Friedreich, Lennmalm, Mollaret, Ormerod, Peiper, Sanger-Brown, Londe*, zwei eigene Fälle). Natürlich fehlen auch in der Literatur nicht Krankheitsfälle, deren Beginn angeblich mit einem Trauma zusammenfällt (*Brüggen-*

dieck, Clarke (zwei Fälle), *Descroizilles, Laigne-Lavastine* und *Urgués, Ormerod, Rook, Rossolimo, Sanger-Brown* (zwei Fälle), *Socca, Worster-Drough, Hodge*). Es erübrigt sich wohl, auf diese Angaben im Hinblick auf das Kausalitätsbedürfnis der Laien näher einzugehen.

Schwere Infekte und Schwangerschaften stellen an den Organismus derartig hohe Anforderungen und können das Gleichgewicht aller biologischen Vorgänge so empfindlich stören, daß eine Herabsetzung der Vitalität erfolgt, eine Verminderung der Potenzen der gesunden Erbanlagen, so daß in dem Kräftespiel der Genpartner das kranke Gen das Übergewicht erlangt. Auch *Estable* vertritt die Ansicht, daß Krankheitserreger die Friedreichsche Krankheit nicht „per primam" verursachen, „sondern durch Verminderung des biologischen Erbkapitals". So erklären sich auch die allerdings recht geringen therapeutischen Erfolge, die man mit Roborantien wie Arsen, Lebertran, Phosphorsäurepräparate u. a. erzielt hat, durch eine unspezifische allgemeine Leistungssteigerung.

Zusammenfassung.

Ausgehend von der Erkenntnis, daß die Ergebnisse der experimentellen Genetik die Grundlagen für die menschliche Erbforschung bilden, wird versucht, möglichst das ganze Schrifttum über die erbliche Ataxie und einige eigene Fälle für die Erbbiologie auszuwerten.

In dieser 1. Mitteilung werden die Möglichkeiten und Grenzen der Variabilität des Erbleidens durch äußere Einflüsse behandelt. An Hand einer der Seltenheit der hereditären Ataxie entsprechenden kleinen Zwillingskasuistik wird auf den hochgradig ähnlichen Verlauf der Krankheit bei sehr wahrscheinlich eineiigen Zwillingen hingewiesen, gleichzeitig wird aber auch hervorgehoben, daß ohne erkennbare Umweltwirkung und unter dem Einfluß einer äußeren Schädigung (interkurrente Krankheit) Differenzen in der Merkmalsausprägung möglich sind.

Es wird die Bedeutung der Infektionskrankheiten als auslösender und verschlimmernder Faktor untersucht und dabei gefunden, daß *Goldschmidt*s physiologische Theorie der Vererbung geeignet ist, die sicher beobachteten Fälle von rascherer Progredienz nach einem Infekt zu erklären.

Für eine pathoplastische Wirkung der Infektionskrankheiten konnte kein Anhalt gewonnen werden, was ausführlich an Fällen von hereditärer Ataxie demonstriert wird, die durch Meningitis, Enzephalitis epidemica und Lues cerebrospinalis kompliziert waren.

Der Lues congenita kommt für die Ätiologie der hereditären Ataxie keine andere Bedeutung zu als den übrigen Infektionskrankheiten. Eine Lues congenita kann aber „Friedreich-ähnliche Krankheitsbilder" hervorrufen, deren Pathogenese unter Umständen erst durch die histopathologische Untersuchung geklärt wird.

Schrifttum. Von einer vollständigen Wiedergabe des etwa 1000 Arbeiten umfassenden Literaturverzeichnisses müssen wir aus Gründen der Raumersparnis absehen. Umfangreiche Bibliographien enthalten folgende Monographien:

Estable, C., Travaux du laboratoire de recherches biologiques de l'université de Madrid, Bd. 27 (1931/32). — *Hallervorden, J.*, Die hereditäre Ataxie. In: Handbuch der Neurologie, herausgegeb. von *Bumke* und *Foerster*. — *Mollaret, P.*, La maladie de Friedreich, 1929. —

Bauer, J., Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 1923. — *Baum, H.*, Arch. f. Psych. u. Nervenkr. Bd. 64 (1922). — *Baur, E., Fischer, Lenz*, Menschliche Erblichkeitslehre 1936. — *Ders.* und *Hartmann*, Handbuch der Vererbungswissenschaft 1927. — *Beck, E.*, Mon. Psych. u. Neurol. 77. — *Bing, R.*, In Handb. d. inn. Medizin, herausgegeb. von *v. Bergmann, Stähelin* 1926. — *Bonhoeffer, K.*, Arch. f. Psych. 58; Aschaffenburgs Handbuch 1922. — *Castex, M. R.*, Ref. Zentrbl. ges. innere Med. Bd. 73. — *Cernia* und *Pitha*, Rev. neurol. 41/I (1934). — *Crouzon, O.*, Etudes sur les maladies familiales nerveuses et dystrophiques 1929. — *Curtius, F.*, Die organischen und funktionellen Erbkrankheiten des Nervensystems 1935; Multiple Sklerose und Erbanlage 1933. Die neuropathische Familie 1932; Z. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 126; Z. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 145; Kli. Wo. 1932; Med. Welt 1934, Med. Klin. 1934; Verh. Ges. f. innere Med. 1934; Kli. Wo. 1934; — u. *Lorenz*, Z. ges. Neurol. 149.; u. *Schlotter*, D. Z. Nervenh. 134; —, *Störring* u. *Schönberg*, Z. ges. Neurol. u. Psych. 153. — *David, W.*, Diss. 1928. — *Dawidenkow*, Z. ges. Neurol. u. Psych. 104. — Z. ges. Neurol. u. Psych. 107 u. 108; Z. ges. Neurol. u. Psych. 129; Ref. Neurol. Zentralbl. 1929. — *Denny-Brown*, Proc. roy. med. 24 (1930/31). — *Dobrochotow*, Z. Nervenh. 49. — *Einhorn*, Z. ges. Neurol. u. Psych. 98. — *Gmelin, W.*, Diss. 1921. — *Goldschmidt, R.*, Physiologische Theorie der Vererbung 1927. — *Günther, H.*, D. Z. Nervenh. 90.— *Haas, H. T.*, Z. Neurol. 156. — *Hadden, S. B.*, Arch. of neurol. 26. — *Hanhart, E.*, Verh. Schweiz. Naturf. Gesellschaft 1923; Schweiz. m. W. 1923; Schweiz. Arch. Neurol. 1923; M. m. W. 1924 (Sitzbericht); M. m. W. 1924; Schweiz. m. W. 1924. — *Hiller*, Arch. of neurol. 22. — *Jiwkowa, Ljuba*, Diss. 1929. — *Jollos, V.*,

Naturwissenschaften Bd. 21. — *Just, G.*, Arch. Rassenbiol. 1930; Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1934; Ergebn. Biol. 10. — *Kahn, E.*, Nervenarzt 2. — *Kehrer, F.*, Erblichkeit und Nervenleiden 1928. — *Kottke, H.*, Diss. 1922. — *Kowalski, I.*, Diss. 1935. — *Kufs, H.*, Z. ges. Neurol. u. Psych. 144. — *Lenz, F.*, Kl. W. Jg. 13. — *Linder*, Chr. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 100. — *Luxenburger*, Ztrbl. ges. Neur. u. Psych. Bd. 56. Z. Neurol. 112. — *Maintz, H.*, Diss. 1930. — *Meggendorfer, F.*, Z. f. Nervenh. 139. — *Mollaret* et *Cachin*, Rev. neurol. 1934/II. — *Nonne*, Syphilis und Nervensystem 1924. — *Ostertag, B.*, Z. f. Nervenh. 139. — *Passow, A.*, Arch. Augenheilk. 107. — *Patzig, B.*, Naturwissenschaften 21/23; D. Ges. f. Vererbungswissenschaft 1935. — *Plate, L.*, Arch. Rassenbiol. 24; Vererbungslehre Bd. I u. II, 1933. — *Salus, F.*, D. Z. f. Nervenh. 122. — *Sarbó, A. v.*, in: *Bumke-Foerster*, Handb. der Neurol. Bd. 12. — *Schulz, B.*, Methoden der medizinischen Erbforschung 1936. — *Seelert*, Monatsschrift Psych. u. Neurol. 46. — *Sherman, I.*, Arch. of neurol. 32/6 (1934). — *Siemens, H. W.*, Die Zwillingspathologie 1924. — *Timoféeff-Ressovsky, H.*, Naturwissensch. 1931. — *N. W.*, Journ. Psych. u. Neurol. 31; Journ. Psychol u. Neurol. 38; in: Erbbiologie, Frankf. wissenschaftl. Woche 1935; u. *O. Vogt*, Naturw. 14. — *Troeger, K.*, Z. Neurol. 156. — *Verschuer, O. v.*, Verh. dtsch. orthop. Gesellsch. 26. Kongreß; Erbpathologie 1934. — *Vogt, C.*, Naturw. 21. — *Vogt, O.*, Z. ges. Neurol. u. Psych. 100; Z. ges. Neurol. u. Psych. 101; Journ. Psychol. u. Neurol. 31. — *Vogt, C.* u. *O.*, J. f. Psychol. u. Neurol. 39; Z. ges. Neurol. u. Psych. 128. — *Wahn, R.*, Z. Neurol. 156. — *Weitz, W.*, Med. Welt Jg. 8; D. Z. f. Nervenh. 139. — *Weygandt, W.*, in *Rüdin*: Erblehre und Rassenhygiene im völk. Staat. 1934.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 5. März 1909 in Berlin als Sohn des Krankenpflegers Max Lux und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Spliesgar. Von 1915 bis 1918 besuchte ich die Volksschule. Nach dem Besuch des Friedrichs-Gymnasiums und des Königstädtischen Gymnasiums in Berlin und des staatlichen Gymnasiums in Glatz bestand ich am Gymnasium in Glatz Ostern 1928 die Reifeprüfung. Vom Wintersemester 1928/29 an studierte ich in Berlin Medizin, wo ich im Juli 1934 die ärztliche Staatsprüfung mit „gut" bestand. Während des praktischen Jahres war ich 2 Monate in der Heil- und Pflegeanstalt Sonnenstein bei Pirna a. d. Elbe (Dir. Prof. Dr. Nitsche), $2^1/_2$ Monate auf der chirurgischen Abteilung des städt. Krankenhauses Neukölln (Dir. Dr. Dencks) und $7^1/_2$ Monate an der inneren Abteilung des St. Hedwigkrankenhauses in Berlin (Chefarzt Prof. Dr. Brogsitter) tätig. Am 1. September 1935 erhielt ich die Approbation. Seit dieser Zeit bin ich als Volontär- und Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des St. Hedwigkrankenhauses tätig.

Berlin, im Januar 1937.

Erhard Lux.